All' illustre Prof. Golgi
omaggio affettuoso
L. Golgi

SULLE
FEBBRI MALARICHE
ESTIVO-AUTUNNALI DI ROMA

LETTERA

DI

CAMILLO GOLGI

Professore di Patologia Generale ed Istologia nell' Università di Pavia

A

GUIDO BACCELLI

Professore di Clinica Medica nell' Università di Roma.

BC
368

PAVIA
PREMIATO STABILIMENTO TIPOGRAFICO SUCCESSORI BIZZONI
1893.

SULLE
FEBBRI MALARICHE
ESTIVO-AUTUNNALI DI ROMA

LETTERA

DI

CAMILLO GOLGI

Professore di Patologia Generale ed Istologia nell' Università di Pavia

A

GUIDO BACCELLI

Professore di Clinica Medica nell' Università di Roma.

PAVIA
PREMIATO STABILIMENTO TIPOGRAFICO SUCCESSORI BIZZONI
1893.

Illustre e caro Collega,

Dopo avere largamente approfittato dell' ospitalità che tu — ispirato da quell'alto sentimento scientifico, pel quale così insistentemente hai proclamato la necessità di un'alleanza sempre più stretta fra Clinica e Laboratorio — mi hai concesso nel tuo Istituto, affinchè potessi soddisfare il desiderio di meglio conoscere, per mia propria esperienza, le speciali forme di infezione malarica che nella stagione estiva dominano in Roma, sarebbe mio dovere farti un po' di rendiconto di quanto nello stesso tuo Istituto ho veduto e studiato. Ma poichè, nel chiedere la scientifica tua ospitalità, unico mio intendimento fù quello di vedere e toccare con mano forme cliniche che io non avevo mai avuto l'opportunità di studiare, mentre da parte tua sono state oggetto di profondi studî e magistrali descrizioni; poichè di tali verifiche, nel periodo relativamente brevissimo che passai nella tua Clinica, ho dovuto particolarmente occuparmi, non è certo il caso che pur mi attenti a toccare, io, nel riguardo clinico, il delicato argomento.

Pertanto, dopo aver dichiarato che ho raggiunto lo scopo, che mi era prefisso, di vedere in atto, al letto dell'ammalato, i processi e le manifestazioni che caratterizzano la così detta malaria estiva, per tal maniera ancor una volta constatando l'esattezza delle tue

miei studii io ho fatto rilevare), che molte quotidiane non sono che delle quartane triplicate oppure delle terzane duplicate, ecc., ecc.

Ma d'altra parte ho appreso, che le osservazioni e le leggi mie, mentre erano riconosciute esatte dalla grandissima maggioranza dei patologi e clinici, ed ottenevano le più ampie conferme, viceversa da parte di alcuni fra gli autorevoli osservatori, che avevano fatto speciale campo delle loro ricerche, quanto mai pazienti ed accurate, la malaria di Roma, non soltanto incontravano viva opposizione (1), ma erano state dichiarate addirittura non rispondenti al vero.

Dopo ciò, io non poteva non provare una grande e legittima soddisfazione, quando appresi che, dagli oppositori cui dianzi ho accennato, le leggi e le osservazioni mie, non soltanto erano pur state pienamente confermate, ma avevano ben anco ottenuto una più ampia applicazione.

Mediante perseveranti ricerche, si era infatti giunti a verificare che la legge del ciclo parasitario trovava un'esatta applicazione anche alle così dette febbri estivo-autunnali di Roma, il cui speciale modo di decorrere, precisamente aveva potuto esser messo in rapporto colla particolare biologia (ciclo entro 24 ore) delle note piccole amebe endoglobulari (plasmodi di Marchiafava e Celli), da prima giudicate caratteristiche dell'infezione malarica in genere.

E mi piacque pure vedere accettato il concetto, per quanto ipotetico, primitivamente in modo geniale da te formulato, che l'accesso febbrile malarico insorga quale conseguenza di un'alterazione chimica dei globuli rossi, alterazione « paragonabile a quella che i globuli rossi subiscono per narcosi carbonica » — (Baccelli — La perniciosità) — concetto, che coll'appoggio di alcuni dati di fatto, ma senza togliergli il carattere di ipotesi, io tentai ridurre a termini alquanto più concreti, ammettendo che il supposto veleno « si renda libero dai parasiti in coincidenza e per effetto della segmentazione ».

Nella speciale questione sulla asserita dipendenza esclusiva delle febbri estivo-autunnali « dalla piccola forma ameboide col suo ciclo

---

(1) Lasciando a parte talune precedenti ed anche successive negazioni recise, devo ricordare come ancora nel 1889 (XIII Congresso dell'Associazione Medica Italiana; Settembre 1889) il Prof. Celli ha creduto di dover dichiarare che il rapporto tra lo sviluppo ciclico del parasita malarico ed il ciclo febbrile, rapporto da me dimostrato fin dal Novembre 1885 così per la quartana come per la terzana « non può essere accettato in modo tanto assoluto.... » che per ciò « debba essere ancora studiato ».

in rapporto cogli accessi febbrili » io dovetti giudicare eccessivo, anzi — in base ai più retti criterii scientifici — non abbastanza giustificato, l'aver voluto proclamare nel modo più reciso « che siccome alla produzione di un dato effetto non devonsi ammettere più enti quando uno soltanto è *dimostrato sufficiente,* così nelle dette febbri, (estivo-autunnali) alle piccole forme ameboidi si deve dare il maggior valore.... » (1); ma poichè ciò, in fondo, esprimeva rigorismo nell'applicazione della legge del ciclo, dal momento che il ciclo rapidissimo delle piccole amebe appariva accertato, la descritta parte più o meno attiva di altre forme (le semilune) a me parve potesse esser considerata questione fino ad un certo punto indipendente.

Del resto, prima che s'arrivasse a questa nuova fase di studî, molto facilmente io trovavo la spiegazione dell'opposizione ai miei dati, considerando che gli studiosi che non avevano trovato attendibili le mie osservazioni, non potevano non essere prevalentemente impressionati dai reperti affatto speciali presentati dalle febbri che in alcuni periodi predominano in Roma, i quali reperti presentano notoriamente una grande differenza rispetto a quelli delle forme tipiche comuni di febbri intermittenti da me considerate.

*
* *

Dalla nuova serie di osservazioni fatte dagli studiosi che, precipuamente dal punto di vista parasitologico s'occuparono della malaria di Roma, è frattanto derivata una separazione netta fra le comuni e classiche forme di febbri intermittenti malariche e quelle, assai più frequentemente irregolari e gravi, che, nei mesi più caldi, dominano ove la malaria è assai intensa. Mentre quelle si vollero chiamare *primaverili*, queste andarono differenziandosi in un gruppo sempre più distinto sotto il nome di febbri *estivo-autunnali.*

Senza negare che, per avventura, la denominazione di *primaverili*, applicata alle febbri terzane e quartane propriamente dette ed ai corrispondenti parasiti, abbia certo valore pratico per Roma, io non so troppo adattarmi alla denominazione medesima, appunto

(1) A. Celli e F. Sanfelice. — *Sui parasiti del globulo rosso.* — Annali dell'Istituto di Igiene nella R. Università di Roma. Vol. I., Fasc. I., pag. 57.

pel suo valore troppo locale. È noto infatti che nella massima parte dei paesi malarici, le forme che si vorrebbero chiamare *primaverili* si presentano in tutte le stagioni.

Queste stesse forme, del resto, e particolarmente la terzana, anche in Roma, anzichè essere esclusive della primavera, forniscono un non insignificante contingente di ammalati anche nei più caldi mesi dell'estate e dell'autunno: sul totale degli ammalati per infezione malarica primitiva, dei quali nell' Ospedale di S. Spirito ho fatto l'esame del sangue nella seconda quindicina di Luglio, una metà circa (10 o 12 su 22 o 24) furono di terzana vera o « primaverile ». Anche nel Settembre, oltre una metà dei casi osservati, parimenti appartennero alle così dette forme primaverili od alle miste. Ma questa dei nomi non è, per mio conto, questione che meriti d'essere a lungo discussa, mentre tanto interesse ispirano gli studî sul modo di decorrere delle febbri estivo-autunnali e quelli sulla biologia dei corrispondenti parasiti.

Trattasi di cose fra noi risapute, per ciò non è quì il caso di menzionare la parte avuta dai singoli osservatori nello svolgimento di questa recentissima fase degli studî malarici, tanto più che, in un cenno affatto riassuntivo, sarebbe troppo facile cadere in qualche inesattezza. Basterà adunque io ricordi, come da questi nuovi studî, primieramente sia stata messa in luce l'esistenza, in aggiunta alle amebe con ciclo di 2 (terzane) e 3 giorni (quartane), delle amebe a sviluppo così accelerato o rapido, da poter compiere il rispettivo ciclo nel periodo di 24 ore e quindi capaci di produrre un accesso febbrile appunto ogni 24 ore: ed ecco così dimostrata l'esistenza delle febbri *quotidiane vere*, da mettersi accanto alle quotidiane riferibili a combinazioni della *quartana* (quartana triplicata) o della *terzana* (terzana duplicata) — È superfluo il dire che il parasita avente questa così essenziale nota biologica, di completare il suo ciclo entro le 24 ore, risultò rappresentato dalle note piccole amebe endoglobulari, più frequentemente non pigmentate, oppure provvedute, in un periodo avanzato del loro sviluppo, di pochi granellini di pigmento, dotate di più o meno vivace movimento ameboide: le piccole amebe, infine, che han formato l'oggetto delle tante, minute ed accurate descrizioni e riproduzioni con disegno, da parte di Marchiafava e Celli.

Dopo la scoperta del ciclo compientesi in tre (quartana) e due giorni (terzana), nessuna idea tanto s'imponeva alla mente di quegli studiosi che avevano seguito lo svolgimento delle più recenti

conoscenze sulla malaria, come quella della possibile esistenza di altre varietà o specie di parasiti malarici capaci di compiere il loro ciclo in un periodo più breve; si può anzi dire che la mancante conoscenza di un parasita capace, col suo ciclo accelerato, di produrre delle quotidiane vere, appariva come lacuna in questo speciale ordine di ricerche; la quale lacuna si presentava tanto più notevole, in quanto che le febbri estive ed autunnali di Roma, aventi in grande prevalenza carattere di quotidiane (per quanto più o meno accidentate, irregolari, prolungantisi), pareva non si prestassero all'applicazione delle mie leggi.

Pertanto, verifica felicissima apparve quella ora accennata del regolare ciclo pur compiuto dalle note piccole amebe, proprie delle febbri malariche estivo-autunnali di Roma e degli altri paesi ove esiste malaria intensa.

Come le piccole amebe caratterizzate da uno sviluppo così rapido, siano state dai diversi osservatori battezzate coi nomi di *amoeba precox*, di *amoeba immaculata*, di ameba a sviluppo rapido o accelerato, di amebe delle febbri estivo-autunnali di *amoeba febris quotidianae*, è pur risaputo; ne è men noto come ulteriori osservazioni abbiano condotto ad ammettere altra specie o varietà con sviluppo di 48 ore e quindi producente altro speciale tipo di febbre terzana (febbre terzana estivo-autunnale o maligna di Marchiafava e Bignami).

Fu tutta una serie di lavori che, essendo stati condotti con somma diligenza, non poco hanno contribuito a consolidare e diffondere le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione malarica e che meritamente figurano fra i preziosi documenti illustranti la difficile questione.

II.

Ho dianzi dichiarato, che, date le premesse incluse nelle precedenti conoscenze, sui rapporti tra gli accessi di febbre intermittente malarica e le fasi di vita dei parasiti che si riscontrano nel sangue circolante e che nello stesso sangue attraversano le varie fasi del loro ciclo, se vi fu risultato quasi rispondente ad una necessità scientifica, tale fu appunto quello della verificata esistenza di altra o altre specie o varietà parasitarie che compiendo il loro ciclo entro le 24 ore producessero le *quotidiane vere*.

Ebbene, perchè non confesserò ora, che vivendo in quest'ordine

di idee, io provai sentimento quasi doloroso quando appresi che la *Clinica*, e s'intende — quella clinica che, proclamando la necessità di applicare nello studio degli ammalati tutte le possibili risorse, anche di Laboratorio, di tali risorse sa ognora valersi — dopo aver accolto con accentuata diffidenza l'interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali rappresentata dalla nuova applicazione della legge del ciclo, successivamente andava ad essa opponendo una critica stringente, per arrivare, poi, a conclusioni implicanti una negazione abbastanza recisa! E tanto più io era impressionato, in quanto che la critica, sorretta da un ricco corredo di osservazioni, emanava appunto da te, che avevi accettato le mie leggi e che, a sostegno di esse, pur anco avevi presentato la più fondamentale fra le prove che dalla Clinica e Laboratorio potevano essere fornite!

Affermazioni invero di impressionante gravità a me parvero quelle che figurano nella recente tua pubblicazione: sull'Emoglobinuria non parossistica. (1)

Poichè tu hai dichiarato di voler includere in quelle conclusioni il concetto sintetico dell'infezione malarica, quale risulta dall'esperienza clinica, trovo necessario quì riprodurre almeno le principali fra quelle note sintetiche; p. es. queste:

« Che talora si manifestano gravi febbri di natura malarica, senza che nei primissimi giorni sia in alcun modo possibile di ritrovare i microrganismi patogeni nel sangue ».

« Che se questi parasiti finalmente si trovano nel sangue, sono talora in così scarso numero, che rimane escluso qualunque rapporto tra la quantità dei parasiti endoglobulari, da una parte e l'intensità della febbre, dall'altra ».

« Che nel sangue si possono trovare molte amebe malariche e tuttavia l'organismo è immune della febbre, la quale non dipende dalla presenza di esse dentro i globuli ».

« Che nell'inizio dell'accesso non si trovano più entro i globuli rossi nè amebe in sporulazione, nè amebe giovani: nulla! queste ultime cominciano a presentarsi appena a parossismo avanzato ».

« Che nei casi di febbre malarica sperimentale, da me prodotti, taluni, che ben anco si svilupparono in forma grave, non presentarono, nell'inizio, alcuna forma di parasiti endoglobulari, i quali non comparvero che tardi ed in scarso numero ».

---

(1) G. Baccelli. — Ueber einen Fall nicht parosysmaler Hämoglobinurie ecc. Verhandl. des XI Congress für Innere Medicin zu Leipzig 1892.

« Che la morte per infezione malarica è possibile, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell' ematozoo ».

Non è necessario io faccia quì rilevare che queste conclusioni, mentre sono in profondo disaccordo colle leggi che, riguardo alle comuni forme di febbri intermittenti malariche, sono generalmente conosciute esatte, in pari tempo includono una recisa contraddizione dei fatti che rappresenterebbero le note fondamentali della dottrina, che, intorno alla patogenesi parasitaria delle febbri malariche estivo-autunnali, in questi ultimi anni, in tante pubblicazioni, è stata sviluppata (ciclo rapido e rapidissimo delle amebe estivo-autunnali).

Se di fronte a così fondamentali contraddizioni, io non seppi difendermi da taluni dubbî, ciò sembrami non sia avvenuto senza almeno un'apparenza di fondamento.

Infatti, dal momento che finora ebbe valore di dato indiscutibile quello che le manifestazioni cliniche hanno un costante riscontro nei fatti che svolgonsi nel sangue circolante, tanto che dall'esame di questo è possibile argomentare lo svolgimento di quelle, come non trovare estremamente grave l'affermazione emergente da ciascuna delle sopracitate conclusioni e con precisione formulata nell'ultima, che sono possibili le più gravi manifestazioni cliniche dell'infezione malarica, gli accessi più intensi di febbre intermittente ed anche « *la morte per infezione malarica, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell' ematozoo* » ?

La questione era troppo grave, sia per la scienza, che per la pratica medica, perchè non dovessi restarne gravemente preoccupato: il seguente dilemma parve si imponesse: o la legge della corrispondenza del ciclo parasitario col decorso clinico delle febbri intermittenti malariche non è giusta, o sono erronei i dati che quella legge così patentemente contraddicono....; ma poichè la legge è riconosciuta giusta, è a ritenersi che l'errore stia nel secondo termine del dilemma. Ecco quì precisamente un caso nel quale quello che si direbbe rigore di logica, conduceva diritto su una falsa strada! giacchè l'errore quì stava, non negli elementi di fatto inclusi nel dilemma, tutti giusti, ma nella forma di esso. Egli è che al posto del secondo termine si doveva mettere « . . . o nella catena delle nostre conoscenze esiste una lacuna, la quale impedendo di vedere tutta la continuità dei dati, fa ravvisare contraddizione là dove, forse, contraddizione non esiste ».

E, di fatto, è precisamente un punto oscuro, che è stato causa del grave disorientamento al quale ho accennato in queste righe!

Nuovo esempio, codesto, che vale a dimostrare come nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può apparire legge logica scrupolosa, debbasi tener conto dei fatti rigorosamente constatati. Questi, sieno verificati nella clinica o nel laboratorio, rimangono incrollabili come tali, per quanto possano, per avventura, sembrare in urto con quella che contingentemente giudicasi logica scientifica.

Pensiero identico venne da te espresso, quando, dopo aver affermato che nelle induzioni devesi procedere dal noto verso l'ignoto, opponevi un rifiuto al tentativo di introdurre mutamenti nel quadro nosografico consacrato dall'autorità dei più illuminati nostri predecessori, non essendo ancora, con sufficiente esattezza, determinato uno dei termini fondamentali della questione. — Potrei del pari a te associarmi, quando, precisamente a proposito delle così dette febbri quotidiane e terzane estivo-autunnali, volute introdurre nel quadro nosografico, così hai posto la questione: « si potrebbe partire dallo studio delle fasi di una determinata specie di ematozoo, per imporre alla clinica, subordinandola a fasi non perfettamente note dello svolgimento parasitario, nuove forme di tipi febbrili?... o partendo da *sporulazioni più o meno provate* e dal tempo *più presunto che dimostrato,* possiamo chiamare terzane o quotidiane, febbri che non lo sono o che si allontanano da questo tipo?... La risposta alla logica: così si procederebbe dall'ignoto verso l'ignoto, si sottometterebbe la Clinica al Laboratorio, si invertirebbero le parti per trasmodanti pretese.... I clinici dunque debbono assolutamente respingere questo metodo! ».

In verità, però, quì non si tratterebbe di una sottomissione della Clinica al Laboratorio o di questo a quella, bensì di metodo scientifico. Nessuno oserà elevare a metodo, quello di voler imporre al clinico od allo studioso di Laboratorio una legge nuova, quando i fatti dai quali la legge dovrebbe essere una naturale emanazione fossero « più o meno provati.... o più presunti che dimostrati ». Ciò che deve essere considerato, è piuttosto se abbiano il voluto carattere di esattezza dati, che sin quì hanno costituito il fondamento della dottrina parasitaria delle febbri estivo-autunnali (ciclo in 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali), e se, conseguentemente, la dottrina medesima sia accettabile, oppure se, esistendo qualche termine o coefficiente finora non considerato, la dottrina debba in parte venire modificata.

Come apparisce dai richiami sin quì fatti, non soltanto da te e dalla tua scuola vennero dichiarazioni contrarie all'ammissibilità

della dottrina, ma da te venne pure una dottrina avente la individuale tua impronta; il che non poteva non avvenire da parte di chi, avendo a lungo studiata la questione, di essa aveva potuto formarsi un concetto limpido e per così dire la possedeva dai molteplici suoi lati.

Colla stringente logica dei fatti accertati, dalla semplice critica hai proceduto alla ricostruzione dottrinale, critica e ricostruzione che riguardarono non soltanto la parte clinica, ma ben anco la nosogenesi parasitaria.

Su questo punto io devo a te cedere la parola:

« Le febbri che Marchiafava, Celli e Bignami hanno chiamato » febbri *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali, trovo scritto in una » recente tua comunicazione, sono *febbri irregolari*. La Clinica, » in omaggio al criterio nosografico e sopratutto termoscopico, non » può accettare il nome di quotidiane per febbri che non sono quo- » tidiane e quello di terzane per febbri che non sono terzane.

« Si tratta invece per lo più di accessi prolungati che hanno o » possono avere, nei loro ventri termografici, accidenti non insignifi- » canti di remissione e di esacerbazione, e siccome lo spazio apirettico, » che divide un accesso dall'altro, è breve in proporzione del lungo » febbricitare, così non hanno il tipo quotidiano e molto meno il » tipo terzanario.

« Per ciò, il tentativo fatto di creare dei tipi nuovi, cioè la quo- » tidiana e la terzana estivo-autunnali o maligne, non regge alla » critica, finchè non sia abolita ogni classificazione sulla base della » nosografia e della termoscopia, per essere sostituita da una nuova, » fondata sulla parasitologia. Ma ciò è, per ora, immaturo.... Ove » per vaghezza di novità, ma senza necessaria ragione, si volesse » un nome approssimativamente espressivo e meno inesatto, potreb- » bersi, quelle febbri, chiamare *bidue* estive.

.... « Non v'ha scrittore delle febbri romane che non abbia » insistito sopra il fatto che durante l'estate e nel principio del- » l'autunno le febbri intermittenti assumono quasi sempre una » maggiore gravità ».

È a questo punto che tu metti in campo l'idea « che i micror- » ganismi patogeni della malaria, in determinate condizioni au- » toctone, anche nella stagione invernale e primaverile, possano » assumere maggiore virulenza, la quale *virulenza può essere* » *additata, ma non provata dal solo argomento morfologico del* » *parasita* »....

Ed ecco quì già esplicitamente messo in campo uno speciale ed assai importante coefficiente, di cui siamo bensì abituati a valutare l'importanza nel riguardo di altre classi parasitarie ed altre malattie infettive, ma che finora non venne considerato riguardo alla malaria.

Ma io proseguo nelle citazioni dovendo pur riferire le leggi nosogeniche, quali, nel trattare del *meccanismo* dell' infezione malarica vennero da te formulate:

« Dopo avere ripetutamente messo in rapporto l'esperienza cli-
» nica colla osservazione microscopica, ci siamo persuasi che non
» ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico.

« Tuttavia se noi consideriamo i danni, che sull'organismo umano
» sono prodotti dall' elemento causale, ossia dall' ameba malarica,
» e dai suoi prodotti tossici, lo possiamo ridurre a due processi di-
» stinti, cioè:

a) « La distruzione graduale dei corpuscoli rossi dovuta alla
» presenza di un parasita, che vive a spese di essi: questo processo
» rappresenta nell' infezione l' *emodiscrasia morfologica.*

b) « Lo spandersi nel plasma delle spore e dei loro prodotti
» tossici (nucleo-albumine?) processo che rappresenta l' *emodiscrasia*
» *chimica.*

« L' emodiscrasia morfologica aumenta in proporzioni più o
» meno grandi e differenti per la distruzione dei globuli rossi, per
» la trasformazione dell' emoglobina in pigmento, per lo sparpa-
» gliamento dei rottami dei globuli stessi nel plasma, per l'impe-
» dito passaggio dell' emoglobina in ossiemoglobina nei globuli in-
» vasi; ed i suoi danni si estendono dalle lesioni ancora riparabili
» alla ipoglobulia sistematica, e dalla anemia progressiva alla ca-
» chessia conclamata.

« Inversamente agisce l' emodiscrasia chimica prodotta dalla in-
» tossicazione chimica del plasma (nucleo-albumine? emotossine?).
» Nel momento della sporulazione delle amebe malariche, il plasma
» avvelenato colpisce il sistema nervoso in genere e specialmente
» il sistema simpatico, e, per conseguenza, gli epitelii ghiando-
» lari ecc. ».

Ed ora, ecco le leggi nosogeniche da te formulate intorno al meccanismo dell' infezione malarica:

I. « L'ameba malarica *giovane endoglobulare* non è causa
» della febbre. Infatti le amebe giovani endoglobulari si comin-
» ciano ad osservare soltanto nello scorcio del parossismo febbrile
» e nelle prime ore dell' apiressia.

II. « Le amebe adulte endoglobulari pigmentate o no, non » eccitano per se stesse la febbre. Infatti, esse si trovano soltanto » nel periodo finale della apiressia.

III. « La febbre è il prodotto esclusivo della intossicazione » chimica del plasma allora allora avvelenato dalle tossine origi- » nate nella sporulazione dei parasiti.

IV. « La durata del parossismo febbrile è assai probabil- » mente in rapporto col tempo che occorre perchè i prodotti tos- » sici dei parasiti vengano eliminati per i reni, pelle, fegato, pol- » moni ».

« *La nosogenia della febbre malarica è essenzialmente ed unicamente di natura chimica* » tale è la nota sintetica fondamentale che, a guisa di corollario, tu hai fatto emergere dalle leggi precedentemente formulate; ed è superfluo il dire che questo concetto chimico anche a mio giudizio si presenta come il più conforme allo svolgimento dei fatti. Nè meno soddisfacente, per la più logica interpretazione dei dati clinici messi a riscontro coi dati microscopici, è la corrispondente ipotesi, che la maggior gravezza, che, con eccezionale frequenza, tendono ad assumere le febbri estivo-autunnali, sia legata ad una maggior virulenza eventualmente assunta dalle amebe malariche. Se non che, nè questa nè quell' idea, anche associate, nello stato attuale delle conoscenze possono fornirci la completa soluzione del problema che ne preoccupa. Basti il considerare che l' idea della comparsa di un veleno è, per noi, indissolubilmente legata a quella della segmentazione in atto, ora, come potremmo senz'altro acquietarci, riguardo a quanto di eccezionale presentano e clinicamente e parasitariamente le febbri estivo-autunnali, quando soltanto vogliasi rammentare che per le amebe così dette estivo-autunnali, circolanti nel sangue, la segmentazione, colla scadenza ben determinata a 24 a 48 ore, è finora piuttosto un' ipotesi che un fatto rigorosamente dimostrato; e se perfino i più gravi accessi febbrili possono insorgere essendo affatto negativo il reperto parasitario nel sangue circolante?

È per questo che, *pel momento*, a me sembra debba più accentuatamente esser rilevata l'altra tua affermazione « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ».

III.

Se, riguardo alla speciale questione delle febbri estivo-autunnali, il clinico, in base a dati ripetutamente controllati, negata la nosogenesi suaccennata, ha, per suo conto, dovuto concludere « non essere del tutto nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche », ad eguale conclusione si può a priori ritenere debba arrivare anche lo studioso di laboratorio che dello stesso argomento pur voglia occuparsi. Imperocchè nelle discipline mediche, come nella scienza in generale, molte vie possono bensì condurre alla conoscenza del vero, ma tutte, quando sieno tracciate sulla guida dei fatti, siano questi di pertinenza clinica o di laboratorio, devono infine convergere per un armonico incontro. Se questo non accade, vuol dire che nella catena delle conoscenze s' interpongono dei dati erronei, o che, per lo meno, vi esistono delle lacune. Ora, che nelle conoscenze relative alla patogenesi delle febbri malariche in genere, e delle febbri estivo-autunnali in modo particolare, esistano parecchie e non insignificanti lacune, a nessuno può sfuggire.

Infatti, chiunque si accinga a seguire lo svolgimento dei processi di varia natura che danno così particolare impronta alle febbri estivo-autunnali, facendo il voluto riscontro tra le manifestazioni cliniche ed i reperti microscopici, fin dalle prime osservazioni sarà profondamente impressionato da una serie di fatti che gli riesciranno inesplicabili, qualora nell'interpretazione voglia esclusivamente riferirsi ai criterii che sempre gli han giovato nello studio delle forme classiche di febbri intermittenti malariche.

*
* *

È, ad esempio, un fatto dal quale non si può non essere subito colpiti, quello della soppressione, almeno apparente, di ogni legge di proporzionalità tra la supposta causa (piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue) e gli effetti: a reperto parasitario, riguardante il sangue circolante, *scarsissimo*, e solo rilevabile mediante le più insistenti ricerche, tanto che, coi comuni criterii, non sarebbe in alcun modo supponibile l'insorgenza della febbre, vediamo non di rado corrispondere accessi di imponente intensità e tendenti ad aggravarsi. Viceversa, reperti discreti od anche abbondanti,

possono vedersi in rapporto con attacchi febbrili di mediocre intensità e qualche volta anche tendenti a spegnersi spontaneamente in modo graduale. E non mancano i casi, nei quali par di dover ravvisare un rapporto proporzionale tra il reperto parasitario scarso, mediocre od abbondante, ed i relativi accessi lievi, di mediocre intensità, o gravi!

∴

Da parte mia, non solo impressionante, ma causa di vera mortificazione fu quanto mi è avvenuto nei tentativi per sorprendere in atto la segmentazione delle amebe corrispondenti alle forme cliniche, sia di quotidiana che di terzana estivo-autunnali (le forme che per tali sono state descritte).

Giornate intere ho dedicato a siffatta ricerca, mediante esami continuati senza tregua a brevi intervalli! Ho ben potuto verificare le piccole modificazioni che, col succedersi delle ore e coll'avvicinarsi della febbre, si manifestano nelle piccole amebe; ho anche veduto come i globuli ospitanti le amebe, alquanto prima, nell'imminenza, durante le prime ore dell'accesso, presentino (in certa parte od in prevalenza) il noto aspetto d'insieme pel quale vennero chiamati globuli ottonati; ho infine anche assistito alla graduale diminuzione, fino alla completa scomparsa, nell'andamento degli accessi, delle piccole amebe, pigmentate o no, ed alla riapparizione successiva di amebe giovani. Ma ad onta di tutto questo, riguardo a vere forme di segmentazione appartenenti al sangue circolante, nella grandissima maggioranza dei casi studiati nel modo che ho detto sopra, i reperti sono stati quasi assolutamente negativi! Ho dovuto per amore di esattezza usare questa formola restrittiva, per tener conto di due casi (fra gli 8 o 10 di cui ho seguito il reperto microscopico coll'accennata ostinazione), nei quali, ad accesso inoltrato, mi fu dato scoprire 2 forme di segmentazione. Devo però soggiungere: 1° che e l'uno e l'altro caso furono segnalati per le manifestazioni cliniche di eccezionale gravezza (forma veramente perniciosa). — 2° che le stesse forme di segmentazione avevano nel loro insieme qualche cosa di speciale, tanto che non potrei con assoluta certezza riferirle alle note segmentazioni endoglobulari,

nel che starebbe la caratteristica della sporulazione [1] delle amebe estivo-autunnali. Per tutto questo, naturalmente si potrebbe fin d'ora sollevare qualche dubbio se l'accennato eccezionale reperto possa avere gran peso quale fondamento di una legge.

La mia mortificazione per la nessuna fortuna toccatami nella ricerca delle forme di segmentazione nel sangue tolto dal dito, in verità andò scemando quando, nel rileggere i lavori speciali sulle febbri estivo-autunnali, la mia attenzione venne più specialmente richiamata da punti come questo: « Noi abbiamo studiato rigorosamente molti casi di febbri estive intermittenti, a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz'ora in mezz'ora, attorno all'inizio dell'accesso, *senza essere riusciti a trovare una forma di sporulazione*, mentre abbondavano le altre forme descritte » [2].

E altrove i punti seguenti: « si può dire che soltanto nelle infezioni gravi, accade di trovare qualche rara sporulazione nel sangue del dito » [3]. « Nella grande maggioranza dei casi, anche continuando l'esame colla massima attenzione, molto tempo avanti, durante e molto tempo dopo il brivido, o, se questo manca, durante l'innalzamento della temperatura, non si vedono plasmodi in scissione » [4].

Le quali dichiarazioni riassuntive sono, direi quasi, superate da quanto risulta dai documenti illustrativi. Rilevasi infatti dal minuzioso rapporto fatto su 10 casi da Marchiafava e Bignami, che in

---

(1) Pur sapendo che la parola *sporulazione* ad indicare il processo di riproduzione per segmentazione, è passata in uso anche fra i naturalisti più competenti (Leuckart, Bütschli, ecc.), io, nel riguardo medico, non so adottarla senza difficoltà, in quanto può ingenerare, anzi ha già qualche volta ingenerato, una deplorevole confusione. Infatti seguendo il concetto, che hanno comunemente i medici delle spore (concetto formatosi considerando le proprietà delle spore dei bacteri), si arrivò qualche volta a considerare i prodotti della segmentazione dei parasiti malarici quali vere forme durevoli. Per contrario le giovani forme risultanti dalla riproduzione per segmentazione dei parasiti malarici, assolutamente non hanno le proprietà biologiche delle spore durevoli; fra l'altro, ad esempio, lungi dall' essere dotate di particolare resistenza (come lo sono le dette spore), esse sono anzi le più sensibili all'azione delle sostanze parasiticide (vedi miei studi sull'azione della chinina). Per ciò, anche da questo punto di vista, la mia avversione ad usare identico nome per forme biologicamente tanto diverse, in quanto tale comunanza di nome può ingenerare confusione di idee, sembrami non del tutto ingiustificata.

(2) A. Celli ed E. Marchiafava. — Sulle febbri malariche predominanti nell' estate e nell' autunno in Roma. Accademia Medica di Roma, 1889, pag. 4.

(3) l. c. pag. 6.

(4) E. Marchiafava e A. Celli. — Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell' autunno in Roma. — Nota preventiva nella Riforma Medica del 13 Settembre 1889.

ben 160 sedute per l'esame del sangue, *due sole forme* di sporulazione gli autori hanno potuto registrare. Nella precedente descrizione di sette altri casi, con reperto di sole piccole amebe estivo-autunnali (complessivamente altri 80 esami di sangue), per uno solo di essi (e trattavasi di febbri esistenti, con brevi intervalli, da circa un mese) Celli e Marchiafava han segnato un reperto rappresentato da « qualche forma di sporulazione ». — Pure di un solo reperto « con alcune forme in scissione senza pigmento » in mezzo ad oltre 140 esami di sangue, gli stessi autori registrano per altra serie di 12 casi nei quali, per di più, non trattavasi delle sole piccole amebe, ma di queste e delle forme semilunari.

Nel riconsiderare questi lavori, trovai pure rimarchevoli ed adatti per smorzare l'impressione provata pe' miei insuccessi, altri brani come questo: « Ma se ordinariamente non è facile vedere la sporulazione nel sangue del dito, ciò non toglie che possa affermarsi che, in genere, essa si verifica attorno all'iniziare dell'accesso febbrile. Anche qualche ora prima che questo incominci, si vedono nel sangue del dito le forme coi granellini emoglobinici o neri e la loro presenza basta per far pronosticare *con tutta certezza* che si prepara un accesso di febbre » (1). Confermo, anche per osservazioni mie, quanto è quì detto, se non che devo osservare che quì non è più la sporulazione in atto, od evidentemente in via di sviluppo, che si considera come segno di vicina insorgenza della febbre; ma un altro segno che viene *interpretato* come indizio di vicina sporulazione. Ora, siccome questa, almeno di regola, non è direttamente verificata, ma solo supposta in base a conoscenze collaterali, così non senza fondamento si potè dire che per le amebe estivo-autunnali *circolanti nel sangue*, la sporulazione è piuttosto un'ipotesi che un fatto constatato.

*
* *

Ma, come è risaputo, da questi stessi risultati si trae argomento per dire che la sporulazione delle amebe finamente pigmentate, le quali in precedenza dell'accesso e nelle prime ore di questo, trovansi nel sangue perifericamente circolante, non si compie nello stesso sangue circolante, sibbene negli organi interni (milza, fegato, cervello, ecc.). Accadrebbe precisamente che tutte le forme esistenti

(1) E. Marchiafava e A. Celli. — Memoria estesa pag. 5.

nel sangue, quando sono vicine a segmentarsi, s'arresterebbero nell'uno o nell'altro dei detti organi, per ivi compiere rapidamente l'ultima fase del loro normale ciclo, quello della riproduzione.

Lascio da parte, pel momento, la questione di fatto, quale è posta nei lavori di Celli e Marchiafava (dallo studio della quale ad ogni modo risulta che su questo punto troppo scarsa è la documentazione dimostrativa [1]); pel momento pure lascio da parte le osservazioni mie. Malgrado ciò, riguardo al modo col quale venne sin quì posta la questione medesima, non posso a meno di osservare subito essere cosa ben singolare, che, mentre « la sporulazione è *sempre* endoglobulare e prima che il parasita abbia invaso tutto il globulo rosso », il che dovrebbe creare per le amebe estivo-autunnali in via di segmentazione una condizione ben più favorevole alla loro persistenza nel sangue circolante che per le amebe della terzana e della quartana (le quali, viceversa, continuano a circolare anche quando la sostanza globulare venne parzialmente o completamente distrutta), all'opposto, quando starebbe per effettuarsi la segmentazione, le stesse amebe estivo-autunnali debbano tutte inesorabilmente arrestarsi nella rete vascolare degli organi interni!

Che la difficoltà di sorprendere la segmentazione nel sangue circolante costituisca una circostanza meritevole di considerazione, è dimostrata anche dallo studio posto da tutti quelli che si sono occupati dell'argomento, per dare del fatto una soddisfacente spie-

---

(1) Nei diarii assai dettagliati riguardanti i 19 casi di febbri estivo-autunnali illustrati da Celli e Marchiafava, nell'estesa e più volte citata memoria sono registrati tre esami per puntura splenica. Evidentemente, di queste tre osservazioni una sola potrebbe con fondamento esser presa in considerazione come argomento dimostrativo, ed è quella che riguarda la I.ª serie di 7 casi riferiti quali esempi di febbri con reperto di sole piccole amebe. In questo esame, il reperto in questione figura colle seguenti parole: « *g*) Forme scarse endoglobulari in sporulazione ». — Gli altri due reperti del sangue splenico, riguardanti, l'uno un caso tipico di febbri irregolari ed ostinatamente recidivanti, l'altro un caso di perniciosa soporosa, non possono aver peso nella questione, perchè alle piccole amebe erano associate le forme semilunari; nel reperto, poi, insieme a diverse altre forme, figurano anche i flagellati. — All'infuori di ciò, quell'unico reperto di *scarse forme in sporulazione*, per dimostrare un fatto di così capitale importanza com'è quello che le amebe circolanti s'arrestino in un dato istante negli organi interni per compiervi l'estrema fase del rapido loro ciclo, costituisce un argomento assolutamente troppo debole. Ma fossero pure molti i reperti di questo genere, sarebbe con ciò fornita la prova che le segmentazioni eventualmente verificate nella milza sono da riferirsi alle amebe che per 24 o 48 ore hanno circolato nel sangue?

gazione. E si è particolarmente ricorso a « ragioni meccaniche per cui le forme adulte ed in scissione tendono ad accumularsi nella rete vasale di alcuni visceri » ed alla *rapidità* colla quale si svolgerebbe « la serie dei processi intimi per cui si compie la scissione »..... Ma, se la sporulazione « è sempre endoglobulare », se tra le note caratteristiche dell' ameba estivo-autunnale figura per prima quella di essere la medesima « sempre più piccola che non l' ameba della comune terzana »; se di più i globuli rossi invasi dalle piccole amebe, in prossimità dell' accesso sono sempre più piccoli dei globuli rossi normali, non apparisce con quanto fondamento possa essere accampata la ragione meccanica. — D' altra parte, di fronte alla insistenza dei tentativi fatti, persino con esami ripetuti di mezz' ora in mezz' ora, per sorprendere la fase di segmentazione, che è la più facile a vedersi, anche la supposta rapidità del processo non può essere giudicata spiegazione del tutto soddisfacente.

L' insufficienza di queste spiegazioni, non poteva non imporsi anche agli osservatori che alle medesime han dato importanza. È per questo, che, ogni qual volta, si presenta la questione della sporulazione, nel rilevare le difficoltà di constatarne l' effettuazione nel sangue del dito, si sente la necessità di tener conto anche di altro coefficiente, e cioè del reperto delle autopsie nei casi di perniciosa mortale. È infatti noto, sopratutto per le stesse ricerche di Marchiafava, Celli, Guarnieri e Bignami, come nell' esame dei diversi organi degli individui morti di perniciosa, i vasi sanguigni degli organi medesimi, si possano trovare zeppi di globuli rossi contenenti parasiti a diverso stadio di sviluppo e con abbondanti forme di segmentazione. Si può anzi dire, che siffatti reperti ormai costituiscono il principale fondamento della dottrina, che riferisce le così dette quotidiane e terzane estivo-autunnali al ciclo delle piccole amebe estivo-autunnali compientesi attorno alle 24 e 48 ore.

Ora, che nelle conoscenze sulla patogenesi dell' infezione malarica in genere e delle febbri estivo-autunnali in ispecie, quei reperti abbiano un'importanza di primo ordine, è fuori di discussione; ma che nei reperti medesimi si debba ravvisare la dimostrazione del ciclo ora detto delle amebe, che, o scarse od abbondanti, circolano nel sangue della categoria di malarici di cui ora si parla, a mio giudizio non è cosa che si possa ammettere senza discussione; a me sembra, anzi, che, così argomentando, la questione venga precisamente spostata.

A costo di ripetizione, importa venga ben chiarito che, su questo punto, dagli stessi autori Celli, Marchiafava e Bignami, la questione viene posta esattamente nei termini seguenti, cioè: Nello stesso modo che le febbri terzane e quartane classiche, secondo le leggi da me formulate, sono costantemente in rapporto col ciclo evolutivo di colonie di amebe che si sviluppano entro i globuli rossi del sangue circolante, essendo l'insorgenza di ciascun accesso precisamente in rapporto colla fase riproduttiva del parasita, così le *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali devonsi riferire al ciclo delle corrispondenti piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue « ciclo compientesi con regolarità di successione e di durata » nel periodo di 24 ore, le prime (ed anche in tempo più breve per le remittenti e le intermittenti con brevi apiressie) e 48 ore, le seconde. E quelle e queste, avrebbero poi la speciale caratteristica che dopo aver subito nello stesso sangue circolante una serie di fine modificazioni, quando sta per insorgere l'accesso, si arresterebbero nel sistema vascolare di alcuni organi interni, per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva.

Se per le terzane vere e le quartane classiche, il fondamento della dottrina della corrispondenza del ciclo parasitario col periodico ritorno degli accessi, è principalmente costituito dalla constatazione della fase di segmentazione attorno all' inizio della febbre, sembra naturale che per la dimostrazione della corrispondente tesi rispetto alle febbri estivo-autunnali, condizione essenziale debba essere la verifica, non già delle forme di segmentazione entro gli organi, nei casi eccezionali con esito di morte (il quale reperto cadaverico può, anzi deve avere altre interpretazioni), ma nel sangue circolante, sia che il reperto microscopico-clinico delle amebe piccole fosse scarso od abbondante.

Questa dimostrazione è appunto quella che manca! Dalle stesse descrizioni degli osservatori che, per le amebe estivo-autunnali, ammettono come legge il rapido ciclo entro le 24 e 48 ore, risulta, come vedemmo « che soltanto nelle forme più gravi accade di trovare qualche rara sporulazione » e che « in *molti casi* di febbri estive intermittenti a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz'ora in mezz' ora attorno all' inizio dell'accesso, non si è riusciti a trovare che una *forma di sporulazione,* mentre abbondano le altre forme ». Da ciò è derivata la necessità, insistentemente dichiarata, di ricostruire il ciclo « con osservazioni fatte su numerosi ammalati, tenendo conto, anche, *del reperto delle au-*

topsie ». Ma importa ripeterlo: il reperto delle autopsie, lungi dall'includere la prova del ciclo quotidiano o biduale, può anzi deve avere altra interpretazione!

Tutto questo concorre ad aggravare sempre più il dubbio che la dottrina del regolare ciclo entro 24 e 48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto un' ipotesi che dottrina basata sui fatti realmente constatati.

Ora, se per le piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, la segmentazione con scadenza al termine di 24 e 48 ore, dagli stessi sostenitori della dottrina è riconosciuta come fatto eccezionale, è giusto, è conforme alle rigorose esigenze della logica scientifica il voler mettere quale fondamento di una legge ciò che in modo conclamato è rara eccezione?

*
* *

Un altro punto, nel seguire questi studî, richiama presto la nostra attenzione. Fra le alterazioni che i globuli rossi e inclusivi parasiti, subiscono in prossimità dell'accesso, e che, anzi, valgono ad indicare la vicina insorgenza della febbre, ma che si possono verificare anche a processo febbrile più o meno inoltrato, la più notevole, se non l'essenziale, è rappresentata da quella serie di piccole modificazioni, per l'insieme delle quali i globuli alberganti le amebe assumono lo speciale aspetto per cui vennero chiamati globuli ottonati. A caratterizzare tale aspetto contribuiscono, da una parte il raggrinzamento della sostanza globulare, dall'altra lo speciale colore (d'oro vecchio) che assume l'emoglobina. — La verifica di tale reperto a poca distanza dall' accesso e ad accesso più o meno inoltrato, è, infatti, cosa ovvia, e si può anche facilmente convincersi che tale modificazione di regola in certo modo costituisce il segno precursore della scomparsa dei globuli contenenti le amebe a sviluppo più o meno inoltrato.

Però, su questo punto, importa venga notato, che sicuramente esporrebbesi a disinganni chi ai globuli ottonati volesse dare un valore assoluto quale segno diagnostico di imminente accesso febbrile. Io ho dovuto registrare casi nei quali, con un reperto o scarso o discretamente abbondante di piccole amebe endoglobulari, è completamente mancata la comparsa dei globuli ottonati, malgrado l' insorgenza, lo sviluppo fino all'acme e l'iniziata discesa dell'accesso; altri casi ho pur registrato nei quali questi elementi all'insorgenza

della febbre rappresentavano una parte minima del reperto parasitario; ed altri ancora nei quali i globuli ottonati, veduti parecchie ore prima della febbre, non esistevano più quando questa comparve; infine, di alcuni casi ho pur preso nota nei quali s'ebbe il reperto di globuli ottonati solo quando la febbre era già bene sviluppata. Devesi inoltre tener conto dei casi, dei quali dovrò parlare in seguito, nei quali s'ebbero accessi febbrili malarici, essendo stato insistentemente negativo il reperto delle amebe endoglobulari circolanti.

Fatte queste restrizioni, devo ammettere che, ad ogni modo, fra i dati ematologici che possono far prevedere la vicina insorgenza della febbre, quello in discorso ha indiscutibilmente una notevole importanza, tanto più che pur troppo ora, per le febbri estivo-autunnali, nessun altro segno può far riscontro a quelli che si hanno nelle febbri intermittenti classiche, forniti dalle modificazioni cui vanno incontro i parasiti, che in quest' ultima categoria di febbri hanno sede prevalente e prevalentemente e compiono il loro ciclo nel sangue circolante.

L'acquisto dell'aspetto ottonato dai globuli che ospitano i parasiti accade o in modo rapido, così che talvolta, ad un dato punto dei successivi esami, il reperto specifico si direbbe esclusivamente costituito da globuli a quel modo alterati, oppure lento e graduale nel quale caso si hanno i reperti misti, con diversa proporzione delle varie forme.

Ciò sembra puramente in rapporto colla maggiore o minore corrispondenza d'età delle amebe.

Ma qual' è il significato ed il destino di questa speciale categoria di elementi?

Su questo punto v' ha un apparente accordo: tratterebbesi, secondo le dichiarazioni degli osservatori che primi han richiamato l'attenzione sul reperto, di globuli rossi necrotizzati e senz'altro destinati alla distruzione: sarebbe una particolare necrosi prodotta dal parasita, e la maggior virulenza delle amebe estivo-autunnali avrebbe una parte speciale nella provocazione della necrosi. Se non che, se vengono un po' analizzati i diversi giudizii, si trova che, non soltanto l'accordo non è così incontestabile, ma che esistono delle spiccate divergenze, le quali complicano la questione.

Per esempio, le più recenti affermazioni di Celli e Sanfelice sono tali da non lasciar dubbio che i globuli ottonati sono destinati in *toto* alla distruzione; essi infatti così scrivono: « Marchiafava e Celli, fin dal 1885 hanno descritto nelle febbri gravi i così detti

globuli rossi ottonati *coi quali muoiono dentro insieme i piccoli plasmodi con o senza pigmento* ». (1) Il quale giudizio coincide con quelli precedenti di Celli e Marchiafava: « Nei globuli rossi così ridotti nell'infezione malarica, si tratta proprio di una loro *atrofia mortale* ». Se non che, siffatto giudizio, che i globuli ottonati siano forme assolutamente morte e destinate, coll'inclusovi parasita, alla distruzione, non soltanto non è più così netto se si considera il contenuto degli ultimi studii di Marchiafava e Bignami; ma si può dire che osservazioni successive abbiano fatto sostanzialmente mutare a questi autori il giudizio primitivo. Infatti, in parecchi punti dell' ultimo esteso lavoro sulle febbri estivo-autunnali, Marchiafava e Bignami si esprimono in modo di far ritenere che le amebe contenute nei globuli ottonati, siano capaci di sviluppo ulteriore, fino alla segmentazione ; « le forme nelle quali la scissione è compiuta (tra l'altro, essi scrivono) si trovano sempre in globuli profondamente alterati: se ne vedono in globuli raggrinzati ed ottonati....». Oltre a ciò, nel diario dei casi di febbri estivo-autunnali illustrante la memoria, e particolarmente nella serie dei casi riferiti alla terzana estiva, si direbbe che l' indicazione di amebe in globuli ottonati ormai sia diventata sinonimo di forme mature ed in procinto di segmentarsi.

Rispetto alle conoscenze sulla patogenesi delle febbri malariche estivo-autunnali, queste osservazioni non sono certamente oziose. Infatti, o è vero il primo modo di considerare i globuli ottonati, e allora, siccome nei molti casi con scarso od anche scarsissimo reperto di piccole amebe endoglobulari è già difficile la spiegazione dei forti accessi, questa diventerebbe ancora più difficile, perchè la massima parte delle forme parasitarie non potrebbe aver parte nella genesi del processo febbrile. Oppure è giusto il secondo modo di considerare i globuli ottonati, e allora è chiaro che il reperto per sè dovrebbe essere preso in maggiore considerazione. La questione sarebbe ancora più intricata nei casi nei quali tutto il reperto è rappresentato dalle forme ottonate, anzi allora si presenterebbe senz'altro la necessità di pensare ad altro coefficiente.

* *

V' ha ancora un punto, il quale, sebbene non riguardi che un minuto dettaglio, tuttavia credo meriti certa considerazione, in quanto

(1) A. Celli e F. Sanfelice. — Sui parasiti del globulo rosso nell'uomo e negli animali. — Annali dell' Ist. d'Igiene della Università di Roma. — Vol. 1. 1891.

che, alla sua volta include un' incognita collegantesi con quella che concerne la questione generale. Voglio quì riferirmi e alla comparsa nel sangue circolante del pigmento elaborato dai parasiti, prima unito a questi, ma che, poi, in conseguenza della effettuantesi segmentazione e dei corrispondenti fenomeni fagocitarii da parte dei globuli bianchi diventa libero, colla forma dei caratteristici blocchi.

Anche su questo punto, nelle febbri estivo-autunnali i fatti si svolgono con leggi così diverse, rispetto a quelli che si conoscono per le febbri intermittenti classiche, da risultarne anche da ciò una spiccata nota differenziale tra quelle febbri e queste.

Nelle comuni febbri intermittenti, i fenomeni fagocitarii, da parte dei globuli bianchi del sangue circolante rispetto al pigmento ed agli stessi parasiti, vennero da me riconosciuti subordinati a leggi abbastanza determinate, tanto che, di esse tenendo conto, detti fenomeni si possono con sicurezza verificare in determinati periodi e con successioni che sono alla loro volta caratteristiche.

In queste febbri, la comparsa, nel sangue del dito, di globuli bianchi che hanno inglobato i noti blocchi di pigmento, suole incominciare coll' insorgere dell'accesso, farsi più spiccata 3, 4 ore da tale insorgenza, terminare, con graduale decrescenza, alcune ore dopo la fine dell' accesso, sebbene anche di poi si verifichino fatti che rappresentano il seguito dello stesso processo (progressiva dissoluzione dei blocchi di pigmento, fino alla loro riduzione in finissimi granuli e completa scomparsa); dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, col successivo accesso. — Quando s'abbia un concetto esatto del processo patogenico che nelle quartane e terzane vere ha il principale suo svolgimento nel sangue circolante, si può facilmente comprendere come debba esistere, e di fatto esista, un rapporto proporzionale tra la quantità delle masse pigmentate che compariscono nel sangue in determinati periodi e l'abbondanza delle maturanti forme parasitarie prima verificata.

Nelle febbri estivo-autunnali la comparsa del pigmento nel sangue circolante o dei globuli bianchi pigmentiferi, in apparenza ha luogo senza leggi determinate, verificandosi che detti elementi, insieme alle altre forme caratterizzanti il reperto, sono ora scarsi ora abbondanti, senza che si possa dire con sicurezza a quale altro processo siffatte oscillazioni siano subordinate. Però, una continuata ed attenta osservazione fa presto accorti che le oscillazioni medesime non sono così

irregolari come era sembrato da prima, ma che anche in questo vi sono certe leggi. Poichè in proposito io non potrei che confermare le diligenti osservazioni di Bastianelli [1], quì riassumerò, colle stesse sue parole, la sua descrizione: « Nelle febbri malariche primaverili, l'apparire di leucociti pigmentati nel sangue, ha luogo nella forma e con la legge stabilita dal Golgi: in queste febbri, sempre poco gravi, e che non divengono mai perniciose, la quantità dei leucociti pigmentati è scarsa.... Nelle febbri del gruppo estivo-autunnale, prodotte dai parasiti capaci di determinare forme perniciose (quotidiana di Marchiafava e Celli, terzana estiva di Marchiafava e Bignami) si vedono alcune differenze nel modo con cui nel sangue circolante si possono osservare i fenomeni della fagocitosi. Di regola, anche in questo gruppo di febbri il processo fagocitario prevale in corrispondenza della sporulazione dei parasiti; ma nelle infezioni più gravi e nelle perniciose, il reperto dei leucociti pigmentati non presenta tale uniformità da permettere sempre, di per se solo, di stabilire il periodo dell'accesso, come può farsi, conforme ha rilevato Golgi, nelle febbri primaverili. I leucociti pigmentati appaiono all'inizio dell'accesso; nelle prime ore sono piuttosto scarsi, ma se ne trovano anche quando è assai difficile trovare forme parasitarie; fatto che per la terzana estiva non è infrequente...; nelle ore successive, i leucociti pigmentati aumentano e raggiungono il massimo; a volte, al momento della elevazione precritica, altre volte durante la crisi o nelle prime ore dell'apiressia.... In alcuni casi, la quantità dei leucociti pigmentati presenta due massimi; uno poco dopo l'invasione, l'altro al momento dell'elevazione precritica. Nelle ore dell'apiressia altro materiale forniscono ai fagociti i globuli rossi invasi, i quali muoiono precocemente per raggrinzamento (globuli rossi ottonati), necrosi che può aver luogo in tutte le fasi della vita parasitaria, dalla fase ameboide, fino a quella del corpo con blocchetto centrale e quindi in tutte le ore che intercedono tra un attacco all'altro ».

Io credo meritino di essere in modo più particolare rilevate alcune circostanze, le quali per chi s'accinga a questo studio coi criterii che valgono per le comuni febbri terzane e quartane, non possono non riescire inesplicabili. Noto, ad esempio, il caso abbastanza frequente di *abbondante* invasione di blocchi di pigmento

(1) G. Bastianelli. — I leucociti nell'infezione malarica. — Acc. Med. di Roma 1892 pag. 6-7.

(entro i leucociti) mentre *scarsissimo* o quasi *negativo* era il reperto di piccole amebe endoglobulari, e talvolta quando quelle verificate appartenevano alla categoria delle non pigmentate! noto la irregolare recrudescenza nell' invasione di leucociti pigmentiferi, specialmente verificantesi negli accessi prolungati, senza che di ciò veggasi un rapporto benchè minimo cogli altri fatti che svolgonsi nel sangue; noto ancora la stessa recrudescenza, di cui fa parola Bastianelli, in corrispondenza della pseudocrisi od anche della crisi, parimenti senza spiegazione da parte delle altre vicende del sangue. Infine, ancora una volta rilevo come tutto questo sia in opposizione con quanto si osserva nelle febbri terzane e quartane classiche.

Le circostanze quì accennate, anche pel riflesso che hanno sulla questione della genesi del pigmento nell' infezione malarica, dovevano necessariamente richiamare l'attenzione degli studiosi che della malaria di Roma hanno fatto speciale oggetto delle loro ricerche; infatti non soltanto vennero considerati, ma se ne volle dare una spiegazione all'uopo mettendo in campo una nuova dottrina sulla genesi del pigmento melanico della malaria; si ammise cioè « che, oltre alla genesi parasitaria del pigmento dentro i globuli rossi, ve ne sia un'altra entro i globuli bianchi a spese de' globuli rossi profondamente e rapidamente alterati dalla invasione parasitaria (globuli ottonati) ». (1) È però vero che questa nuova idea sulla genesi della melanina malarica, è sorta, non come conseguenza della verifica della rapida ed abbondante invasione, altrimenti inesplicabile, di leucociti pigmentiferi che frequentemente ha luogo nelle febbri estivo-autunnali, ma dall'aver incontrato molti globuli ottonati inclusi nelle cellule bianche ed osservato come molti di tali globuli ottonati inclusi « si presentano di colore che va dal giallo oscuro al rugginoso e al nero ». Ad ogni modo, questa eccezionale genesi della melanina malarica, genesi da aggiungersi a quella che, in ogni febbre malarica, può essere verificata per opera delle amebe endoglobulari che col loro ricambio nutritivo direttamente trasformano l'emoglobina in melanina, a noi si presenta come un' ipotesi di cui è troppo scarsa la documentazione dimostrativa.

Per mio conto, mentre pur rilevo la difficoltà di spiegare i dati in questione, credo preferibile astenermi dal voler ad ogni costo

---

(1) A. Celli ed E. Marchiafava. — Sulle febbri malariche predominanti nell' estate e nell'autunno in Roma. — Accademia Medica di Roma 1889.

escogitare una interpretazione, in attesa che, ulteriori dati permettano di darne una, che meglio corrisponda con quanto, intorno alla genesi della melanina, è ormai sicura conoscenza. Il quale giudizio speciale, per me si collega colla questione generale sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali.

∴

Finalmente, benchè mi sia proposto di non occuparmi direttamente dalla parte strettamente clinica della questione, poichè devo quì dar conto delle mie impressioni, come non potrei non toccare dell' impressione complessiva da me riportata nell'assistere al decorso, con tanta frequenza così grave e che, non di rado, così fatalmente tende ad aggravarsi, malgrado la cura specifica applicata nel modo più pronto, più energico e più insistente? — Alcuni di questi casi si presentano con tale andamento da far dubitare se la chinina realmente possegga una specifica azione antiparasitaria, mentre viceversa, in terapeutica difficilmente può essere riconosciuta un' azione meglio accertata di questa!

Ora, se d'altra parte ricordasi l'azione, di solito così energica e pronta, da tale farmaco spiegata sulle febbri malariche comuni, la cui patogenesi parasitaria prevalentemente si svolge nel sangue circolante; se tiensi conto del modo col quale le amebe malariche della quartana e terzana sentono l'azione della chinina nelle diverse fasi del loro ciclo e precisamente che le forme giovani, nascenti, sono le più accessibili all'azione parasiticida del farmaco (v. in proposito le speciali mie ricerche); se pure tiensi conto del tempo richiesto dalla chinina per la sua completa eliminazione dall'organismo, lungi dal poter supporre la singolare resistenza che le così dette quotidiane o terzane estivo-autunnali oppongono alla chinina, si sarebbe anzi indotti ad ammettere un fatto precisamente opposto, e cioè che particolarmente le quotidiane vere dovrebbero essere le forme più facilmente accessibili all'azione del farmaco antimalarico.

Infatti, se la causa della febbre è rappresentata dalle piccole amebe endoglobulari circolanti nel sangue e riproducentisi entro il breve periodo di 24 ore, è evidente che in queste febbri si potrebbe sempre avere la certezza che la chinina somministrata in un periodo qualsiasi, per la sua persistenza nell' organismo, potrebbe sempre essere in grado di sorprendere i parasiti nel loro stadio di forme giovani nascenti e di ucciderli. Ma poichè i fatti si svolgono

in modo precisamente opposto, risultando dall'esperienza clinica che non di rado anche le maggiori dosi di chinina non riescono ad impedire gli accessi, nè a far argine alla nuova invasione di giovani amebe, è evidente che, mentre da ciò viene rinforzato il dubbio sulla ammissibilità della dottrina il cui perno è rappresentato dal ciclo rapido o rapidissimo delle amebe estivo autunnali circolanti, d' altra parte il fatto medesimo fa sentire la necessità di pensare alla possibile esistenza di altre speciali condizioni, forse in parte anatomiche, che finora si sono sottratte alle nostre indagini e per le quali i parasiti delle febbri estivo-autunnali per avventura si trovino più o meno al coperto dall'azione dello specifico farmaco antimalarico.

IV.

A questo punto, di fronte alle osservazioni dubitative sin quì messe in campo, giustamente si potrebbero a me contrapporre le stesse mie parole, e cioè: che nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può sembrare argomentazione dottrinale strettamente logica, devesi tener conto dei fatti constatati. Veramente, è appunto sulla esattezza e più giusta interpretazione dei fatti, che a me parve necessaria qualche osservazione; ad ogni modo mi sono affrettato a fare a me stesso il rimarco, perchè ormai mi sospinge la necessità di portare la questione nel terreno dell' osservazione diretta.

Del resto, l'unica deduzione che io mi son permesso di trarre da quanto precede, può essere ridotto alla formola esprimente il giudizio cui, per suo conto, è già pervenuta la clinica e cioè « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ». Infatti, da qualunque lato si prenda a considerare la questione, questo in prima linea apparisce evidente, e cioè che tra le febbri intermittenti classiche (terzane e quartane e loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, esiste una differenza ben più fondamentale di quella rappresentata dal diverso ciclo del parasita, che in questa e quella categoria di febbri esiste nel sangue circolante. A priori è lecito supporre che le differenze siano molteplici e di varia natura: che, ad esempio, possa trattarsi di differenza nella sede anatomica del parasita; di differenze nelle condizioni locali, istologiche, nelle quali il parasita medesimo è obbligato a vivere; è lecito pur anche supporre siano in giuoco differenze nelle varie proprietà biologiche, fra le quali proprietà

ben possiamo ammettere abbia una importante parte anche la speciale virulenza; certo è, però, che, quest' ultima differenza, da sola, non potrebbe dare una soddisfacente spiegazione delle tanto fondamentali differenze di processo esistenti fra le due categorie di febbri malariche.

Per vie diverse si è dunque giunti alla conclusione che la dottrina del regolare ciclo entro 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto una ipotesi, che una dottrina basata sui fatti realmente constatati. Da ciò la necessità di nuove ricerche, alle quali fossero di guida non meno le vedute cliniche più severe, che i più scrupolosi criterii di Laboratorio. Ebbene, dopo avere da vicino studiato i fatti e nel riguardo clinico e nel riguardo microscopico; dopo aver avuto l'opportunità di fare in alcuni casi anche il riscontro anatomo-patologico, credo d'essere arrivato alla verifica di una serie di dati, i quali sebbene abbiano, per ora, carattere frammentario, epperò sieno ancora ben lontani dal permettere una dottrina in tutto soddisfacente sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali, tuttavia a me sembra costringano a dare all' interpretazione patogenica di cui si discute un orientamento molto diverso da quello sin quì seguito.

Nell' andamento di questo studio, dovetti presto convincermi che la questione della interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali venne, in certo modo, pregiudicata dalle precedenti conoscenze intorno alla patogenesi delle febbri intermittenti malariche comuni. — Siffatte conoscenze, che indiscutibilmente figurano fra quanto di meglio accertato e di più preciso possiede la patologia e la clinica, evidentemente han fatto eccedere nel dare importanza ai fatti che, anche nelle febbri estivo-autunnali, si svolgono nel sangue. Da una parte, sforzando la interpretazione, dall' altra trascurando o non adeguatamente apprezzando taluni reperti, si volle ad ogni costo pur trovare nel sangue circolante e precisamente nei fatti parasitologici in esso svolgentisi, la spiegazione patogenica del quadro clinico così speciale delle stesse febbri estivo-autunnali.

Da ciò la dottrina del ciclo quotidiano o biduale delle amebe endoglobulari vedute nel sangue circolante anche nelle febbri in questione.

Ma, come ho detto, se l' occhio clinico non può acconciarsi a questa interpretazione, perchè lo studio degli ammalati ha dimostrato che i fatti, che in essi si svolgono, non possono che forzatamente venire subordinati al supposto ciclo, tanto meno il patologo — abi-

tuato a vedere come nello svolgersi dei fenomeni biologici cause ed effetti si succedono con determinate leggi di proporzionalità — poteva adattarsi ad una posizione nella quale la contraddizione nella successione dei fatti apparisce quasi legge.

Finalmente eccoti in concreto e nella forma più riassuntiva possibile i fatti quali si sono presentati nello studio che di essi ho compiuto nel tuo Istituto.

∴

Oggetto delle mie osservazioni furono i numerosi casi di così detta febbre estivo-autunnale, che furono accolti nei comparti diretti dal chiarissimo prof. Rossoni durante il Luglio ed il Settembre u. s. Tra i molti, ho potuto studiare le forme cliniche più svariate, cioè febbri primitive, febbri recidive, forme piuttosto lievi o mediocri, forme gravissime, perniciose. Con certa preferenza io ho rivolta la mia attenzione ai casi meno gravi e meno irregolari, giudicando che in questi sarebbe stato più facile tenere dietro allo sviluppo del parasita in corrispondenza delle diverse manifestazioni cliniche e dei diversi periodi febbrili.

Sempre convinto che la ragione dei fatti debba emergere, non da raffronti di casi molteplici, ma della successione dei fenomeni svolgentisi nei singoli soggetti, più che di osservare un numero grande di ammalati, ho procurato di seguire attentamente i singoli casi, cercando in ciascuno dei medesimi il nesso tra i sintomi clinici ed i reperti parasitologici.

∴

Il modo col quale, nelle febbri estivo-autunnali, i fatti si presentano, costringe ad ammettere:

1° che, a differenza di quanto accade nelle intermittenti classiche — terzane, quartane e loro combinazioni — nelle febbri estivo-autunnali i reperti parasitologici del sangue circolante (essenzialmente dati delle piccole amebe estivo-autunnali), non rappresentano altro che un indice non necessario, sebbene quasi costante, di questo speciale gruppo di febbri malariche; le piccole amebe circolanti nulla hanno a che fare colla patogenesi del processo febbrile: esse non sono che la prima fase di uno sviluppo ben più lungo, di durata non determinabile.

2° che l'intero processo non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni. È negli organi interni che speciali forme di parasiti malarici compiono le diverse fasi del loro sviluppo.

3° che la dottrina fin quì data del ciclo evolutivo quotidiano o biduale delle piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, non trova appoggio nei fatti da me osservati; perciò credo non giustificata la classificazione che, in base al criterio parasitario-ematologico, vorrebbe ammettere delle febbri quotidiane vere (estivo-autunnali) e delle terzane estivo-autunnali o maligne, diverse delle terzane classiche.

4° che qualsiasi classificazione di queste febbri sulla base dei reperti parasitologici, per ora non può essere data con sicuro fondamento.

∴

Queste affermazioni sono troppo gravi perchè io non senta la necessità di avvalorarle coi dati risultanti da questi miei studî.

Ma innanzi tutto devo arrestarmi davanti al dubbio che, a priori, tu possa trovare eccessivamente azzardata, da parte di uno studioso di laboratorio, l'affermazione secondo la quale le **amebe circolanti nel sangue dei malarici estivi rappresentino soltanto un indice accidentale non necessario di questo speciale gruppo di febbri malariche.** Prima di toccare i fatti, mi è facile rispondere, che quanto è quì affermato, lungi dal non avere riscontro, trova invece larga corrispondenza in parecchi altri casi assai conosciuti nella patologia. È cosa ben nota, infatti, che nelle anemie perniciose progressive, nelle comuni anemie gravi e nelle leucemie, il midollo delle ossa e la milza contengono in grande quantità globuli rossi nucleati; tuttavia è solo per rara eccezione che elementi siffatti si trovano nel sangue circolante: allorchè esistono, devonsi annoverare nella serie dei dati che caratterizzano il quadro dell'anemia, ma se mancano, non viene meno per questo il giudizio diagnostico sull'esistenza dello stato anemico. Nella stessa anemia consecutiva all'infezione malarica, a me è avvenuto di trovare nella milza e nel midollo delle ossa enorme quantità di globuli rossi nucleati, ma essi stavano fissi, e solo come rarissima eccezione ed in numero estremamente scarso, si presentavano nel sangue circolante. Altra corrispondenza si osserva in altri reperti, pure assai noti, riguardanti i globuli bianchi: quale esempio ricordo le osservazioni

di Ehrlich, di Müller e Rieder ecc. dalle quali risulta, che, nella leucemia, si possono eccezionalmente trovare nel sangue certi leucociti, i quali ordinariamente stanno fissi nel midollo delle ossa.

Anche l'altra mia affermazione di carattere generale, sulla possibilità di reperti negativi nel sangue circolante, pure richiede qualche considerazione:

Tu pel primo, e fino ad ora unico, hai affermata tale possibilità riguardo ai primi giorni della malattia; ed io ho già forse dichiarato che, sotto l'influenza degli studi fatti sulle forme comuni di febbri intermittenti, questa tua affermazione venne da me accolta con diffidenza: parvemi perfino che essa derivasse soltanto da osservazioni fatte con non sufficiente insistenza. Devo ora dichiarare che quella tua affermazione, a mio giudizio, trova appoggio, non soltanto nel concetto dottrinale ch'io dovetti farmi delle febbri estivo-autunnali, ma anche nell'osservazione di alcuni casi.

Indipendentemente da queste verifiche, ammesso il concetto che il parasita delle febbri estivo-autunnali compia le sue fasi di sviluppo entro gli organi interni, non vi è più ragione per ammettere, in modo assoluto, la necessità che il parasita stesso compia qualcuna delle sue fasi, e sopratutto le iniziali, nel sangue circolante. Potranno, eventualmente, i suoi rappresentanti (le amebe giovani) passare nel sangue circolante, ma, tenendo conto dell'osservazione precedente sui globuli rossi nucleati, si comprende come anche questo passaggio di giovani amebe non sia niente affatto indispensabile. In ogni caso, la presenza o la mancanza, la quantità o grande o piccola delle stesse giovani amebe nel sangue circolante, sarà un fatto accidentale. Come da ciò possa bensì derivare un concetto diagnostico dell'esistenza dell'infezione malarica, ma non la misura della gravità dell'infezione, di leggieri si comprende. Questo modo di vedere, infine, ci fornisce la chiave per spiegare le contraddizioni, da me insistentemente rilevate, tra i reperti ematologici e le manifestazioni cliniche.

Dovrei quì forse meglio spiegare anche il senso dell'espressione da me adoperata, che le amebe circolanti nulla hanno a che fare col processo febbrile. Ma si intende che, con tale espressione, io ho voluto affermare soltanto che il processo febbrile non è essenzialmente legato allo sviluppo delle anzidette amebe circolanti. Il che, in altri termini, vuol dire che io non entro nella questione se una parte di queste amebe possa, in qualche momento dello sviluppo, arrestarsi negli organi interni, per ivi seguitare la loro

evoluzione ulteriore fino alla maturazione, oppure se queste amebe circolanti siano destinate a perire, essendo il processo febbrile esclusivamente legato al ciclo delle amebe che compiono il loro sviluppo sempre fisse negli organi interni.

∴

L'intero processo, ho detto, non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni.

Giustamente tu potresti quì obiettare, che se questa affermazione corrisponde al vero, dovremmo pure aspettarci che negli organi interni si possa riscontrare, non una sola fase di sviluppo, ma, a periodi opportuni, tutte quelle forme che rappresentano l' intero ciclo del parasita, dall' origine al processo di riproduzione.

Questo è precisamente quanto può essere verificato in ciascun ammalato, qualora le osservazioni vengano eseguite colla necessaria successione e con determinate modalità; ed è appunto di questa ricerca che io mi sono prevalentemente occupato in questo periodo, valendomi di opportuni raffronti fra i reperti del sangue circolante, tolto dal dito, e quelli del materiale estratto dalla milza, mediante metodiche punture.

Forse a te potrà recare sorpresa il sentire come il fondamento del mio studio sia rappresentato da un metodo che con tanta insistenza è stato già adoperato allo stesso scopo da altri egregi studiosi. Non spetta a me lo spiegare il perchè delle differenze di risultato: io potrei solo osservare che ebbero certo qualche parte talune modalità di tecnica suggerite dalla pratica di laboratorio.

Con queste osservazioni io ho adunque verificato che, in qualunque periodo sia fatto l' esame del contenuto splenico (inizio dell' apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell' accesso, accesso avanzato, defervescenza), si ha costantemente un reperto positivo riguardo alla presenza di parasiti, colla differenza però, che nei diversi periodi, i parasiti medesimi si riscontrano in diversa fase.

Come risulta dai tanto numerosi e diligenti studî degli osservatori, che di questo argomento si occuparono in modo particolare, il caratteristico reperto parasitologico del sangue circolante nelle febbri estivo-autunnali è rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari non pigmentate o munite di pochissimi fini granuli pigmentali, amebe talora immobili a forma di cerchio, talora dotate di più o meno vivace movimento ameboide. Son note inoltre

le poche modificazioni che subiscono tali amebe nei diversi periodi del processo febbrile, ed è pur risaputo che il segno caratteristico foriero del prossimo accesso febbrile, si ritiene dato del riunirsi dei granuli pigmentali in un blocchettino unico nel corpo del parasita, mentre il globulo assume quell'aspetto che si dice ottonato. È a questo punto che i globuli parasitarî si fisserebbero negli organi interni per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva (così detta sporulazione).

Mentre sullo speciale significato e sulla costanza dei così detti globuli ottonati, mi riferisco alle riserve e restrizioni precedentemente fatte, riguardo al reperto complessivo costituito dalle amebe endoglobulari circolanti, devo affermare che tutte le particolarità sin quì descritte intorno al reperto medesimo, caratterizzano solo **la prima fase della vita del parasita**; ciò affermo, lasciando, come già ho detto, insoluta la questione se sieno le stesse amebe circolanti destinate ad ulteriore sviluppo, oppure se questo ulteriore sviluppo riguardi prevalentemente od essenzialmente le amebe, che già hanno sede negli organi interni. Infatti, qualunque sia stato il quantitativo reperto parasitario del sangue circolante, nella milza si possono riscontrare, oltre le forme in tutto corrispondenti a quelle circolanti, anche forme di sviluppo ulteriore più o meno avanzato: si vedono cioè forme le quali, cominciando dalle sopraccennate amebe piccole con blocchettino di pigmento, vanno, con graduale successione, fino alla invasione completa del globulo ed al processo di riproduzione che descriverò in appresso. È notevole che, mentre la presenza del noto blocchettino centrale, per analogia con quanto si verifica nei parasiti della terzana e della quartana, venne fin quì considerata come espressione di maturazione e di imminente riproduzione, viceversa, in questa fase ulteriore di sviluppo interno, il parasita, pur essendo molto lontano della maturazione, mantiene sempre il suo pigmento in forma di unico blocchetto, che va gradatamente aumentando fino ad un volume relativamente assai grande. (Dico questo in generale, perchè devo fare una riserva per talune forme nelle quali mi fu dato di osservare l'avviarsi della riproduzione, mentre il pigmento era ancora sparso in granuli disseminati).

In tali fasi avanzate di sviluppo (compientisi negli organi interni), e particolarmente nel processo di riproduzione, esistono a mio giudizio non poche differenze, la cui designazione più precisa mi sembra per ora prematura. Mentre alcune sono regolarissime, tanto che

si potrebbero paragonare alle note forme di scissione della terzana e della quartana, altre, invece, molto si allontanano dalle forme sin quì descritte e disegnate.

Considerando complessivamente i diversi stadî di sviluppo, parmi di potere distinguere per ora le seguenti tre fasi:

1.ª Fase, rappresentata dalle giovani amebe senza pigmento o provviste di qualche granellino, con tutte le modificazioni quali si veggono descritte e disegnate per le amebe ordinariamente circolanti nel sangue.

2.ª Fase, rappresentata dalle piccole amebe col blocchetto centrale (comunemente considerato come segno di segmentazione) fino alla più o meno avanzata invasione del globulo rosso, talora con completa distruzione dell'emoglobina, talora con persistenza di un residuo di essa.

Questa seconda fase certo richiede per svolgersi un rilevante periodo di tempo. Basta considerare che dai piccoli parasiti grossi $^1/_5$ del globulo rosso (prima fase che si svolge nel sangue circolante), si arriva a forme che hanno distrutto quasi interamente il globulo ospite. Quale sia precisamente il tempo necessario al compiersi di questo secondo stadio, non oserei per ora precisarlo e neppure voglio mettere in campo le supposizioni che si presentano verosimili: certo è che, se si argomenta dal tempo impiegato nella prima fase, si potrebbe dire, almeno, che il tempo necessario per la seconda dovrebbe essere anche più lungo. Riguardo a questa fase, dovrò fare più oltre alcune considerazioni suggerite dai noti reperti riscontrati nelle perniciose.

3.ª Fase, rappresentata dai parasiti (con sviluppo endoglobulare avanzato o liberi) in diversa guisa modificati per l'ulteriore sviluppo e sopratutto pei processi di riproduzione.

Ciò che in modo speciale caratterizza questa fase, è la molteplicità e la irregolarità delle forme: ed è anche per questo che i dati relativi alla fase medesima sono tuttora molto incompleti e meritano studi ulteriori, così nel rapporto morfologico come in quello biologico. Per ora, mentre mi prefiggo di tornare su questo argomento con una più completa descrizione, credo di poter dire che nel processo riproduttivo si possono fare le seguenti distinzioni:

a) Una riproduzione che potrebbe esattamente dirsi per segmentazione totale e che accade con una regolarità di fasi e di forme, che ha un riscontro abbastanza esatto con quanto si osserva nelle febbri intermittenti classiche. Malgrado questa regolarità di svolgi-

mento, le forme che ne risultano, sopratutto riguardo alla grandezza, sono ancora caratterizzate da una relativa varietà. Nello stesso caso, massime nelle infezioni gravi, accanto a forme piccole e corrispondenti a quelle delle regolari segmentazioni descritte come compimento del ciclo quotidiano o terzanario estivo-autunnale e nei casi di perniciosa, si possono trovare forme eccezionalmente grandi: ne ho vedute e disegnate di assai grandi (assai più dei globuli rossi) e che contenevano approssimativamente da 40 a 50 parasiti giovani. In molti casi, invece, v'ha grande uniformità anche nella grandezza dei parasiti.

b) Una riproduzione la quale accenna ad un processo di endogenesi, per un interno differenziamento del protoplasma, e che si svolge in modo da risultarne, alla periferia della forma parasitaria, uno strato di sostanza a guisa di membrana. Da questo processo risultano forme, diverse per aspetto e per grandezza, d'apparenza cistica, contenenti da due a 8-10-12 corpiccioli a contorno bene spiccato di solito irregolarmente disposti intorno ad un blocco pigmentale ;

c) Credo infine di potere riferire a forme di sviluppo avanzato e successivamente di riproduzione, sebbene con riserva, sentendomi ancora lontano dalla possibilità di precisarne la biologia, taluni particolari corpi di grandezza molto variabile, alcuni più piccoli dei globuli rossi, fino ad un terzo circa, altri di diametro pressochè uguale, altri di diametro anche maggiore; tali corpi sono costituiti da protoplasma omogeneo, anzi ialino e includono sempre un corpo pigmentale. Hanno tali corpi contorno irregolare spesso spiccatamente bernoccoluto o moriforme, e sono capaci di cambiare di forma. Sembra che essi possono arrivare alla riproduzione con modalità diverse.

A questo punto, devo fare un'osservazione a proposito dei noti e così caratteristici reperti di forme di segmentazione negli organi interni dei casi mortali di perniciosa, ai quali reperti, com'è pur noto, s'è attribuito il valore di coefficiente indispensabile per la dimostrazione del ciclo quotidiano o biduale delle amebe estivo-autunnali. Da quanto ho precedentemente esposto già risulta come, anche in linea puramente dottrinale, anzichè trovare fondata quest'argomentazione, io dovetti giudicare essa non si basasse che sopra una ipotesi e pur questa non abbastanza giustificata. Se nel sangue circolante mancano affatto le forme di segmentazione o non vi si trovano che per rara eccezione, come può ammettersi che, tra-

sportandoci senz'altro nel campo anatomo-patologico, entrino addirittura in linea quali argomenti dimostrativi i reperti cadaverici, senza che si noti una differenza a seconda che l'esame venga fatto molte ore o quasi immediatamente dopo la morte? A me sembra che, non meno in linea puramente dottrinale che in linea pratica, siffatti reperti rappresentino piuttosto una prova contraria dell'asserito ciclo quotidiano o biduale, e cioè che essi valgano precisamente a dimostrare che quelle forme di riproduzione si rinvengono negli organi, perchè là stanno fisse, per compiervi l'intero ciclo. Se anche questa interpretazione fino ad ora poteva dirsi ipotetica, per quanto la più verosimile fra le ipotesi possibili, credo non abbia più tal carattere dopo i dati di fatto di cui ho dato conto nelle precedenti righe.

Converrà in proposito considerare che quel reperto anatomo-patologico, così come venne finora presentato, sarebbe un anello staccato nella successione dei fatti: verificherebbesi un vero salto dai fatti che si svolgono nel sangue circolante, ove non si trovano che le fasi iniziali dello sviluppo delle amebe, alle forme di riproduzione che, in quantità spesso enorme, si riscontrano negli organi interni. E devesi ancora ben rilevare che queste abbondanti forme di segmentazione entro gli organi, non sono qualche cosa di speciale dei casi di perniciosa, ma reperto costante e che ha un perfetto riscontro (a parte la diversa quantità) in quanto è dato verificare in ogni caso di febbre estivo-autunnale, purchè la osservazione venga eseguita colle volute condizioni. Ma, più che a tutto questo, si deve aver riguardo al fatto, quì messo in sodo, che mediante indagini opportunamente condotte si può stabilire la completa continuità di successione dalle forme iniziali — le piccole amebe endoglobulari circolanti — alle forme di medio (già sicuramente spettanti agli organi interni) e forme di avanzato sviluppo, comprese le fasi di riproduzione: « in ogni caso, ho precedentemente dichiarato, l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo, rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo del decorso clinico nel quale, l'esame venga praticato (inizio della apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell'accesso, accesso avanzato, defervescenza). S'intende, però che nei diversi periodi si trova una prevalenza delle forme riferibili all'una o all'altra fase ».

Non posso, infine dimenticare i casi di segmentazione endoglobulare verificati nel sangue circolante e che si interpretano come

segmentazione delle amebe circolanti (quelle da me riferite alla prima fase). Questi pochi reperti, in singoli casi riscontrati anche da me, possono avere una doppia interpretazione e cioè:

1.° Che si tratti veramente di una segmentazione precoce a sostanza globulare ben conservata, quale si osserva anche nelle febbri intermittenti comuni (veggasi ad es. la descrizione ed il disegno ch' io stesso ho fatto per la quartana);

2.° Che trattisi, invece — interpretazione questa cui più volontieri mi accosto — di forme che, quasi casualmente, sieno uscite dagli organi interni per entrare nel sangue circolante.

Nell'uno e nell'altro caso è evidente che, trattandosi di reperti eccezionali, essi non possono costituire la base di una legge. La seconda interpretazione, poi, è anche in armonia colla mia dottrina dello sviluppo continuato negli organi interni.

Certamente questi reperti di regolari forme di sporulazione endoglobulare, così nel sangue circolante come nella milza, si possono con frequenza alquanto maggiore verificare nei casi più gravi (perniciose), ma questo significa soltanto che, in casi siffatti, i parasiti di sviluppo più o meno avanzato, che possono trovarsi in grandissima quantità negli organi interni, sono entrati in circolazione in numero un po' maggiore.

È superfluo il dire che la successione delle forme raggruppate nelle tre fasi descritte, può essere verificata con maggiore o minore regolarità e purezza a seconda della maggiore o minore regolarità del processo febbrile: in fondo, credo di potere affermare che nella milza si può osservare una successione di forme, che ha certa corrispondenza con quella che tanto più facilmente può essere verificata nel sangue circolante dei casi di terzana e quartana classiche. In questo ordine d'idee, sto anzi per dire che l'esame della milza, teoricamente dovrebbe dare lo stesso risultato dell'esame del sangue del dito nelle febbri intermittenti comuni. Ho detto teoricamente, perchè, a parte le difficoltà tecniche dell'esame, di gran lunga maggiori, per la milza si presenta l'impossibilità clinica di fare una certa serie di punture metodiche successive.

Pei criterii che questi esami possono fornire, importa assai avere in mente che i parasiti malarici entro il tessuto splenico non sono distribuiti in modo uniforme, ma a focolai e che, mentre in taluni focolai stanno raggruppate forme riferibili a certe fasi, in altri possono prevalere le forme appartenenti ad una fase più o meno diversa.

Da quanto precede risulta adunque, che l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo nel quale si fa l'esame. Si intende però che, ne' diversi periodi, si trova una accentuata prevalenza dell'uno o dell'altro gruppo di forme. In ogni modo, sempre riesce più facile, come nelle intermittenti comuni, rintracciare le forme di avanzato sviluppo o di vicina sporulazione. Vuol essere notato su questo punto che, mentre si è fin quì insistito nel dire che le forme di segmentazione si possono più facilmente trovare nella milza in coincidenza del brivido, in fatto la cosa accade in modo assai diverso; precisamente la ricerca delle dette forme di sviluppo più avanzato e di segmentazione, anche nelle forme regolari si fa con miglior risultato parecchie ore prima (3-4-5-6) dell'insorgenza della febbre. Parmi anzi che questa precedenza della maturazione dei parasiti rispetto all'insorgenza della febbre costituisca veramente altra particolare nota per le febbri estivo-autunnali. Naturalmente, non prendo quì in considerazione i casi gravissimi — perniciosi — nei quali le forme di segmentazione pel vicino succedersi ed incalzarsi delle diverse fasi, possono trovarsi in qualsiasi periodo.

Sembrami opportuno notare ancora, che nelle febbri estivo-autunnali difficilmente si osserva quella regolarità e allineamento, nella successione delle fasi di sviluppo, che è invece così caratteristico per le intermittenti comuni. Tal fatto evidentemente non è senza importanza clinica, in quanto che, come spiega la graduale insorgenza della febbre e la forma continua o subcontinua di essa, così ci da **ragione della meno frequente comparsa del brivido in tal gruppo di febbri malariche.**

∴

In precedente punto, nell'accennare, con linee molto generali, alle fondamentali differenze che esistono tra le febbri intermittenti classiche (terzane e quartane con loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, io ho già ammesso, a priori, che oltre alle differenze nella sede anatomica del parasita, vi possono essere anche delle differenze risultanti « dalle condizioni locali, fors' anche istologiche, nelle quali il parasita è obbligato a vivere ». Con queste parole io ho inteso riferirmi ad un possibile **sviluppo endocellulare dei**

parasiti malarici (sviluppo in leucociti od in elementi dei tessuti) ed alle condizioni di eccezionale protezione che da questa recondita sede ad essi possono derivare. Ora, anche su questo speciale punto delle mie osservazioni credo opportuno fermare per un momento la nostra attenzione. Voglio, anzi, subito rilevare che la discussione quì strettamente si connette con quella sul così detto fagocitismo e sui ben noti reperti clinici ed anatomo-patologici che al processo fagocitario si riferiscono.

I casi di inclusione dei parasiti malarici nei globuli bianchi, da noi vengono genericamente riferiti a fagocitismo, nel senso che trattisi di un processo di distruzione di quelli effettuata da questi. Siamo anzi abituati a tener conto delle successive modificazioni, cui gli stessi parasiti vanno incontro in modo graduale, per l'azione dissolvente del protoplasma dei globuli bianchi, ravvisando in tale processo fagocitario uno dei coefficienti per la frequente attenuazione od estinzione spontanea dell'infezione malarica.

Ora, se tutto questo può essere ammesso come giusto per la massima parte dei casi, e sopratutto per quelli nei quali il processo patogenico ha la principale sua sede nel sangue circolante (terzane e quartane classiche colle loro combinazioni), ciò non vuol dire che il processo debba svolgersi sempre e con assoluta necessità nello stesso senso distruttivo. È, invece molto verosimile che, analogamente a quanto è stato ammesso per microrganismi patogeni di altra classe, anche i parasiti malarici inglobati dai globuli bianchi, anzichè andare incontro ad un processo distruttivo, possano, in certe condizioni, continuare a vivere, svilupparsi, riprodursi, per avventura, ben anco prendendo essi stessi il sopravvento sulla vita degli elementi che li hanno inglobati (1). Questa supposizione è suffragata da una serie di reperti che meritano d'esser presi in molta considerazione, quali coefficienti che aiutano a spiegare talune circostanze di significato più generale; s'intende che quì io intendo esclusivamente riferirmi alle febbri estivo-autunnali. I reperti sui quali ora richiamo in modo speciale l'attenzione sono, come dissi, tanto *anatomo-patologici*, quanto *clinici*.

---

(1) Su questo argomento, come vogliono essere menzionati i macrociti *necrociti* o *necrobiotici*, accennati da Bignami nelle sue « ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose » (pag. 22 e fig. 12 tav. 1ª), così devesi pure tener conto delle osservazioni in base alle quali anche Bastianelli venne indotto ad ammettere che « con la funzione fagocitaria, i leucociti subiscono delle alterazioni per le quali finiscono per cadere in necrosi ». (I leucociti nell'infezione malarica pag. 17-19).

I primi sono rappresentati dalla presenza, in diversi fra gli organi interni, particolarmente midollo delle ossa e milza, di un numero più o meno grande, talora enorme, di cellule contenenti i parasiti malarici in tutte le diverse fasi del loro ciclo, cioè dalle piccole amebe endoglobulari alle forme di sviluppo più avanzato, comprese le fasi riproduttive. I parasiti inclusi sono talvolta in quantità così grande da risultarne l'immagine di vere forme cistiche; gli stessi parasiti inglobati, poi, come dirò appresso, se talvolta presentano veramente i segni di un processo distruttivo da cui sono invasi, ben di sovente, invece, si presentano ottimamente conservati e colla fisonomia di forme, che, pur appartenendo a fasi diverse, accennano a sviluppo progressivo.

Di natura e carattere essenzialmente eguale sono i reperti che chiamai clinici, in quanto risultano dall'esame del materiale ottenuto mercè le metodiche punture spleniche esploratorie.

Quì non intendo occuparmi dei reperti anatomo-patologici, ma osservo soltanto che, mentre la presenza di cellule contenenti parasiti malarici, a diverso periodo di sviluppo, costituisce uno dei più ovvii reperti cadaverici, sopratutto nelle forme perniciose con accentuata localizzazione splenica o midollare, non può dirsi altrettanto nel riguardo clinico pel contenuto splenico. È però vero, che, anche nel materiale splenico, lo stesso reperto a me si è presentato, sebbene in misura assai diversa, con tale frequenza, da farmi inclinare ad ammetterne la costanza, dovendosi pur tenere conto della possibilità che i casi nei quali quella verifica è mancata, siano in parte da attribuirsi ad insufficienza delle indagini. E quì vuolsi anche prendere in considerazione la **distribuzione a focolai dei gruppi parasitari** nelle diverse loro fasi, di cui ho precedentemente fatto parola. Tutto questo è, ad ogni modo, subordinato al diverso grado dell'infezione. Mentre nelle infezioni di notevole intensità e aventi spiccata tendenza ad aggravarsi, le cellule contenenti un numero più o meno grande di parasiti, possono essere tanto numerose per cui nel materiale splenico di ogni puntura in un solo campo microscopico s'arriva a scoprirne parecchi, nei casi più lievi, invece, le stesse forme possono essere così rare, che solo coll'insistente studio di parecchi preparati si può arrivare a scoprirne qualcuno.

Del resto, anche nello speciale riguardo delle manifestazioni fagocitarie, le febbri estivo-autunnali presentano note includenti altre differenze di processo fra esse e le febbri intermittenti clas-

siche. Meritano, ad esempio, d'essere rilevate le differenze seguenti:

1° Che mentre nelle intermittenti classiche, le manifestazioni fagocitarie, con molta facilità verificabili anche nel sangue circolante, si svolgono in corrispondenza di ben determinata fase del ciclo parasitario (intorno alla fase di segmentazione, quando la sostanza globulare è distrutta e nel breve seguito, fino a quando le giovani forme si sono allontanate), viceversa, nelle febbri estivo-autunnali è ovvio il verificare, che, nei preparati di materiale splenico, le forme inglobate possono riguardare tutte le diverse fasi del ciclo, dall' inizio di questo, rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari, punto o scarsamente pigmentate (1° stadio) e forme successive di graduale invasione della sostanza globulare (2° stadio), alla forma di riproduzione, colle diverse fasi di questa.

2.° Che mentre, rispetto al decorso clinico, nelle febbri intermittenti classiche, la verifica delle manifestazioni fagocitarie, in generale è possibile solo in determinati periodi del decorso degli accessi (inizio e prime ore), viceversa, nelle febbri estivo-autunnali lo stesso reperto, se appena trattasi di forme un po' accentuate, nel materiale splenico può essere verificato in qualsiasi periodo.

Ora, se teniamo conto di tutte queste circostanze e sopratutto del fatto che entro le cellule fagocitarie possono trovarsi tutte le fasi dei parasiti; se ancora ricordiamo che i parasiti inglobati di tutte le fasi, in prevalenza offrono fisonomia di *forme attive e di sviluppo progressivo*, anzichè di forme colpite da processo regressivo, non apparisce certo infondata l' idea, che i parasiti delle febbri estivo-autunnali, inglobati delle cellule midollari o spleniche, entro queste trovino le condizioni adatte per vivere, e ulteriormente svilupparsi, verificandosi un vero ciclo endocellulare.

Dato ciò, si presenta pure ovvia l' idea che tale sviluppo endocellulare rappresenti, insieme al fatto del trovarsi i parasiti fissati nell' intimo del tessuto splenico (sia pure in parte stagnanti entro i capillari), uno dei dati valevoli ad illuminare taluni punti del problema clinico, che finora hanno figurato fra le incognite.

A me sembra, ad esempio, che, in siffatte condizioni di vita i parasiti malarici veramente godano il vantaggio di una singolare protezione rispetto all'azione dei farmaci antiparasitarii. Da questo ordine di dati, quale naturale conseguenza scaturirebbe una soddisfacente spiegazione e della non infrequente impotenza della chinina, pur amministrata, colle più alte dosi come nelle febbri estivo-

autunnali è uso, (fatto questo che, figura fra i più impressionanti nello studio clinico di tale gruppo di febbri) e delle recidive, che, malgrado tutto, con tanta frequenza le stesse febbri presentano, facilità di recidiva che pur costituisce altra fra le note cliniche caratteristiche delle febbri estivo-autunnali (1).

*
* *

Volendo soddisfare, nel modo meno incompleto possibile, all'impegno assuntomi di quì esporre le impressioni, che mi sono rimaste in seguito agli studi compiuti nel periodo estivo-autunnale ora trascorso, dovrei ancora prendere in esame una serie di dati degni tutti della maggiore considerazione. Ma oramai temo di aver già sorpassato i confini dell'esposizione sommaria che io mi era proposto; pertanto, credo di dovermi limitare ad una semplice enumerazione degli altri fatti (ciascuno dei quali meriterebbe se ne facesse argomento di speciale studio) che mi hanno maggiormente colpito.

In modo particolare stanno impresse nella mia mente taluni casi dimostranti le **diverse speciali localizzazioni**, che possono avere i parasiti malarici.

Ricordo in prima linea un caso (ammalato N. 54 accolto in Sala Benedettina il 16 Settembre) riguardo al quale, mentre per una serie di giorni, con molti, insistenti e accuratissimi esami, il sangue del dito aveva dato risultato negativo, viceversa le punture spleniche diedero abbondantissimo reperto positivo di parasiti in diverse fasi di sviluppo e, s' intende, essendo pur numerose le forme di segmentazione. Il reperto negativo da me ottenuto, poteva indurre ad un errore diagnostico: io appunto ero tratto a sospettare di altra malattia infettiva (l' ammalato era stato portato nella Clinica in istato algido), ma l'occhio clinico del professore Rossoni aveva ravvisato l'infezione malarica, e infatti le punture spleniche confermarono interamente questa diagnosi. L' ammalato morì e, per quanto io posso giudicare in base all' esame non ancora completo dei pezzi anatomici, la infezione era localizzata esclusivamente alla milza.

In questa serie di casi ricordo ancora il malato ricoverato il giorno 5 Ottobre nel letto N. 44 della Clinica. Anche in questo,

---

(1) È noto che non sempre le recidive sono legate alla presenza delle semilune.

tenuto conto della sindrome sintomatologica e del risultato negativo dell' esame del sangue circolante, contro l' opinione del prof. Rossoni io ero inclinato ad ammettere l' esistenza di una infezione tifosa, ma anche in questo, la puntura splenica dimostrò un abbondante reperto parasitario malarico; al quale reperto ha fatto poi riscontro la successiva comparsa di pochissime amebe nel sangue circolante.

Un caso classico di perniciosa, morto il giorno 19 del p. p. Settembre nel comparto del D. Taussig e sezionato dal D. Bastianelli, ha lasciato in me un incancellabile ricordo, come esempio di una speciale localizzazione. L' infermo, quando venne portato nella corsia, presentava sintomi colerici così spiccati che parvero necessarie le culture speciali a scopo diagnostico. Queste diedero risultato negativo, mentre nel sangue circolante si trovarono in questo caso abbondanti le amebe malariche. L' autopsia fece riconoscere nell' intestino una sorprendente localizzazione di parasiti malarici in tutte le loro fasi di sviluppo, mentre negli altri organi il reperto parasitario era sommamente scarso o mancante. Senza continuare più oltre ad annoverare casi di localizzazioni (tra i quali sono pure notevoli quelli nei capillari cerebrali), noto che questi fatti senza altro mi ricordano il concetto da lungo tempo formulato nei tuoi scritti, dai quali già appariva come le diverse forme di perniciosa dipendessero da diverse localizzazioni dell' agente morboso. « La debolezza speciale di un organo o di un apparato rende gli apparati e gli organi più esposti al colpo della potenza nociva, che vi fa punta su, stanziandovi un sintoma più o meno grave e letale ».

Qui pure meriterebbero speciale ricordo, come avrebbero meritato uno studio più accurato di quello che io ho potuto fare, casi nei quali, mentre il sangue circolante aveva dato il solito reperto di scarse o poco abbondanti amebe, viceversa nella milza si trovarono in discreta quantità o abbondanti le forme semilunari nelle diverse fasi del loro sviluppo endoglobulare e libero. Riguardo a queste osservazioni, io mi limito a notare come esse sieno in perfetto rapporto colla legge sviluppata in queste righe [1].

---

(1) Poichè, quasi per incidenza, ho qui toccato delle forme semilunari, sebbene mi sia prefisso di non occuparmi in questo scritto dei casi con reperto siffatto, voglio tuttavia anche su tale argomento mettere in nota un' osservazione: trattasi anzi di una obiezione che io intendo fare a me stesso.

Speciale nota, infine, richiede la questione della **derivazione del pigmento**, di cui periodicamente si vede un'invasione (rappresentata da leucociti melaniferi) nel sangue circolante, mentre nel sangue stesso non si vedono che amebe non pigmentate o munite solo di tenuissimi granuli. Basta avere una volta osservato il contenuto splenico, colla formazione su larga scala del pigmento da parte dei parasiti, per allontanare ogni idea, che per spiegarci l'accennata comparsa del pigmento in grosse o piccole zolle, sia necessario ricorrere ad una speciale produzione di esso, diversa da quella parasitaria, per opera dei globuli bianchi.

∴

Per ciò che riguarda i più precisi rapporti dei fatti sin quì menzionati collo svolgimento del quadro clinico delle febbri estive-autunnali e in ispecie colle curve termografiche, coi tipi febbrili ecc., io lascio a te di fare le considerazioni che sarebbero del caso.

Per mio conto, io — che avevo avuto la fortuna di scoprire la biologia dei parasiti delle febbri classiche ed i rapporti esistenti tra lo sviluppo dei parasiti e le diversi fasi della febbre — avrei spe-

---

Nel mio studio sulle febbri a lunghi intervalli, mentre ho dimostrato la reale esistenza di forme cliniche caratterizzate dall'insorgenza di accessi febbrili, isolati od a gruppi, separati da periodi di apiressia della durata di parecchi giorni (5, 8, 10, 12, ecc.), io ho pur inteso rilevare; 1° che codesti tipi di febbre intermittente malarica sono legati alla presenza nel sangue circolante delle diverse forme parasitarie appartenenti al gruppo delle così dette semilune (s'intende le forme di sviluppo già avanzato, quali, di regola, si trovano nel sangue circolante); 2° che in detta categoria di febbri, in corrispondenza degli accessi ha sempre luogo un'invasione nel sangue circolante di maggiore o minor quantità delle note piccole amebe endoglobulari, che presto scompariscono dopo appena un accenno di sviluppo.

Ora, tenendo conto di questi fatti, di più considerando che anche nel sangue circolante le forme semilunari si presentano sotto forme notevolmente diverse e tali da far supporre si tratti di modificazioni riferibili a succesive fasi di sviluppo, pur dichiarando di non essere riuscito a constatare la fase riproduttiva, ho creduto di poter ritenere che la periodica comparsa delle piccole amebe endoglobulari in coincidenza degli accessi, si dovesse riferire ad una fase riproduttiva o ad un processo di segmentazione delle semilune. Ricordo, anzi, come in proposito io abbia ben anco formulato in forma ipotetica, uno schema delle successive fasi di sviluppo.

Contro questi studi vennero bensì sollevate delle obiezioni; e si vollero anche negare le febbri a lungo intervallo, riferendo i casi da me così interpretati a semplici recidive.

Senza negare l'esistenza di casi che possono essere interpretati altrimenti, a que-

rato di potere anche quì ricostruire la storia naturale dei parasiti delle febbri estivo-autunnali, non avendo trovato conformi ai dati di fatto il ciclo quotidiano o biduale fin quì descritto. Invece debbo dire che i risultati da me ottenuti finora, non mi permettono di esporre, sullo speciale argomento, nulla di preciso; questi risultati mi fanno anzi giudicare, che, tanto riguardo alla biologia dei parasiti delle febbri estivo-autunnali, quanto riguardo alle molte questioni relative, toccate in questo lavoro, rimane ancora aperto il campo per molteplici ricerche future.

∴

Ad ogni modo, fin d'ora, in base ai risultati precedentemente esposti e pur tenendo conto delle lacune, io credo che, così dal punto di vista della patogenesi parasitaria, come dal punto di vista clinico, le febbri da infezione malarica si possano distinguere in due grandi gruppi:

Primo gruppo. — Febbri la cui patogenesi è legata a parasiti che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono le fasi del loro ciclo nel sangue circolante.

Secondo gruppo. — Febbri la cui patogenesi è legata a para-

---

st'ora, per le molte osservazioni comunicatemi, credo di essere autorizzato a ritenere confermata la eccezionale esistenza di febbri le quali, per legge parasitaria, ricorrono a lunghi e più o meno irregolari intervalli e legate alla presenza nel sangue delle forme semilunari. Per altro, quanto alla più precisa interpretazione patogenica, in presenza dei nuovi dati da me quì esposti, è evidente che ora si presentano altre possibilità.

Dal momento che ora devesi ritenere che le febbri intermittenti malariche caratterizzate dalla presenza di semilune nel sangue circolante, nel loro periodo iniziale (quando nel sangue non si trovano che le piccole amebe endoglobulari) sono legate a forme parasitarie che vivono, crescono, si riproducono, compiono il loro ciclo negli organi interni, senza che le forme di avanzato sviluppo compariscano nel sangue circolante, come si può escludere che anche nei periodi successivi di tali febbri, quando il reperto parasitario è esclusivamente rappresentato, almeno in apparenza, delle semilune circolanti (colla periodica invasione delle piccole amebe), come si può escludere, dico, che anche gli accessi febbrili ripetentisi ad intervalli più o meno lunghi, piuttosto che legati alla supposta fase riproduttiva o di segmentazione delle semilune circolanti, siano invece legati al ciclo di sviluppo delle forme parasitarie aventi stabile domicilio negli organi interni?...

Quest'obiezione veramente non ha che il valore di un'ipotesi e di un'ipotesi alla quale non difficilmente potrebbersi contrapporre delle osservazioni certo non insignificanti; è ad ogni modo troppo evidente che la sicura soluzione del problema quì posto, non potrebbe derivare che da ulteriori affatto speciali ricerche.

siti che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono il loro ciclo, in condizione di relativa stabilità, negli organi interni (particolarmente midollo delle ossa e milza).

Le febbri del **primo gruppo**, ormai con sicurezza, si riferiscono a *specie* o *varietà* diverse di parasiti, ed in relazione colla diversa biologia di questi, possiamo distinguere:

a) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parasita (**amoeba malariae** var. *febris quartanae)* che compie il suo sviluppo in tre giorni. Come ormai è generalmente riconosciuto, a seconda che in questo sottogruppo di febbri l'infezione è rappresentata da una, due, tre colonie o generazioni parasitarie, v'hanno le quartane semplici, le doppie, le triplicate (speciale categoria di febbri quotidiane), lasciando a parte certe febbri irregolari, pur riferibili, col criterio parasitologico, alle quartane e che sono legate a parecchie generazioni di parasiti che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

b) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parasita (**amoeba malariae** var. *febris tertianae)* che si sviluppa in due giorni. A questa seconda specie o varietà di parasita malarico appartengono, a seconda che nel sangue esiste una o due generazioni o colonie di parasiti, maturanti con un giorno di intervallo, i tipi della terzana e di terzana doppia altra speciale categoria di quotidiane. È superfluo il dire che, per ragione parasitaria e clinica possono ancora riferirsi a questo sottogruppo certe febbri irregolari, perchè legate alle stesse amebe della febbre terzana, le quali quì pure possono trovarsi in colonie o generazioni che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

Al **secondo gruppo** appartengono febbri che clinicamente si presentano sotto tipi multiformi, spessissimo irregolari, e riguardo alle quali, pel momento, non è possibile fare un raggruppamento basato su una determinata biologia o ciclo di sviluppo del parasita. Stanno quì raggruppate molte febbri le quali, a seconda della durata e del modo di succedersi degli accessi o del complessivo contegno della curva termica, si presentano col tipo di quotidiane, di bidue (curve termiche che comprendono parte di due giorni) di irregolari, di subcontinue e subentranti, di perniciose.

Trattasi in ogni caso di generazioni parasitarie che trovandosi ne' parenchimi degli organi in diversa fase di sviluppo, a periodo abbastanza regolare, oppure con successione più o meno continuata,

danno origine a gettate o colonie di giovani forme che in quantità o grande o piccola od insignificante possono venire riversate nel sangue, dando luogo al noto reperto di piccole amebe endoglobulari.

Entrano in questo grande gruppo le febbri che dominano, durante i mesi più caldi, nei paesi ove la malaria ha maggiore intensità e virulenza (campagna romana, paludi pontine, maremma toscana, alcune zone delle Puglie, della Basilicata, di Sicilia, Sardegna, Algeria, Caucaso, molte plaghe dell'America ecc. ecc.). S'intende che questa localizzazione non è rigorosa, giacchè, ad esempio, anche nei paesi ove la malaria di solito è mite non è escluso che, in circostanze speciali, possano insorgere forme da riferirsi a questo stesso gruppo. È anche per questo che assai più importante della distinzione basata su criterio topografico, od anche di stagione, è quella che ha riguardo al criterio patogenico ed emerge dalla biologia e prevalente sede di sviluppo dei parasiti.

Nel riguardo diagnostico, importa tener conto che — mentre nel primo gruppo l'esame microscopico del sangue sempre fornisce risultato positivo in ogni periodo dell'andamento clinico, colle caratteristiche modificazioni legate alle diverse fasi di sviluppo che prevalentemente si svolgono nel sangue — nel secondo gruppo invece (febbri estivo-autunnali), nè è assolutamente costante il reperto specifico pel sangue circolante, nè le forme parasitarie che si vedono nel sangue circolante presentano quella successione di fasi che invece è così caratteristico per le febbri del primo gruppo: sopratutto non v'ha rapporto di proporzione tra il reperto ematologico e le manifestazioni generali dell'infezione malarica.

Non meno per ragione parasitologica che per ragione clinica, a questo stesso gruppo di febbri devonsi ascrivere le febbri intermittenti, di vario tipo, legate alla presenza nel sangue di quelle forme la cui biologia rimane ancora non ben determinata e che, per la figura sotto la quale prevalentemente si presentano, vennero designate col nome di semilune o di corpi falciformi (Laveranie secondo la denominazione di Grassi). Come figurano quì le febbri intermittenti a lunghi intervalli, così a questa stessa categoria si possono ancora riferire molte febbri ad intervalli brevi, come pure altre quotidiane, delle subcontinue, ecc. Ho detto per ragione parasitologica, e con ciò ho inteso accennare alla derivazione delle semilune dalle stesse piccole amebe endoglobulari (estivo-autunnali), la quale derivazione, se solo eccezionalmente può essere osservata nel sangue,

abbastanza facilmente può invece essere studiata, mercè la verifica di una successione di fasi, nel midollo delle ossa e nella milza, nei casi di perniciosa mortale. La ragione parasitaria risulta anche dal fatto che nei casi di questa categoria, gli accessi febbrili sono sempre accompagnati da una più o meno abbondante invasione nel sangue circolante di piccole amebe endoglobulari, verosimilmente originate per processo formativo speciale degli stessi corpi falciformi.

La ragione clinica, emerge dall' ovvia sperienza che le febbri legate alle semilune si presentano sempre come una successione delle febbri che nel periodo iniziale si svolsero quali febbri o quotidiane o bidue o irregolari ecc. riferibili al nostro secondo gruppo.

Estratto dalla *Gazzetta Medica di Pavia*, Anno 2°, Novembre e Dicembre 1893.